

LYMFOM

Epidemiologi, etiologi og patologi

Lars Helgeland

Avdeling for patologi, Gades institutt



OnkoLiS 7/2 2014

Disposisjon

Epidemiologi

Etiologi

Patogenese

Histopatologisk diagnostikk

Differensialdiagnoser

Klassifikasjon

Spesialanalyser

Epidemiologi

- * Kreft utgått fra alle typer hvite blodceller utgjør ca. 8% av all kreft
 - lymfom
 - leukemi
 - myelomatose
- * Insidens av lymfom i Norge per år: ca. 1000 nye tilfelle
 - ca. 5% av alle nye krefttilfelle
 - heterogen sykdomsgruppe med mange (!) ulike entiteter

Epidemiologi forts.

- * insidens øker med økende alder
- * utgjør ca. halvparten av all kreft hos barn
 - noen lymfomtyper er typisk for eldre
 - kronisk lymfatisk leukemi, follikulært lymfom
 - noen lymfomtyper har jevnere insidensfordeling med alder
 - noen lymfomtyper er typisk for barn
 - Burkitt lymfom, akutt lymfoblastisk leukemi
 - noen lymfomtyper har to insidenstopper,
en i ung alder og en i høy alder
 - Hodgkin lymfom
- * insidensen er økende
 - flere eldre
 - flere immunsupprimerte

Etiologi

Karsinogenese er en meget komplisert prosess

En kreftcelle har feilregulering av mange intracellulære proteiner i kompliserte interagerende signalveier

Spesielle forhold ved kreftutvikling i lymfoide celler

1. Spesifikke translokasjoner i forbindelse med genomisk rearrangering av antigen reseptor
2. Epstein-Barr virus infeksjon
3. Immunsvikt

1. Spesifikke translokasjoner – noen typiske eksempler

t(14;18)

t(11;18)

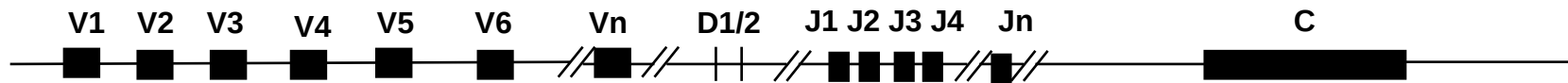
t(11;14)

t(8;14)

t(3;14)

- * T-celler og B-celler klipper ut og limer sammen deler av sitt DNA under fysiologisk modning fra umodne prekursorer til ferdig utdannede immunceller med unik antigenreseptor spesifisitet
- * dette gjør cellene mer utsatt for uønskete genrearrangeringer
- * translokasjoner ofte mellom antigenreseptorgener (immunglobulin), og gener som er involvert i celledeling/vekst eller apoptose
- * translokasjonene ofte "initiating event", som etterfølges av flere, mer variable translokasjoner og andre genforandringer som fører til tumorpromosjon

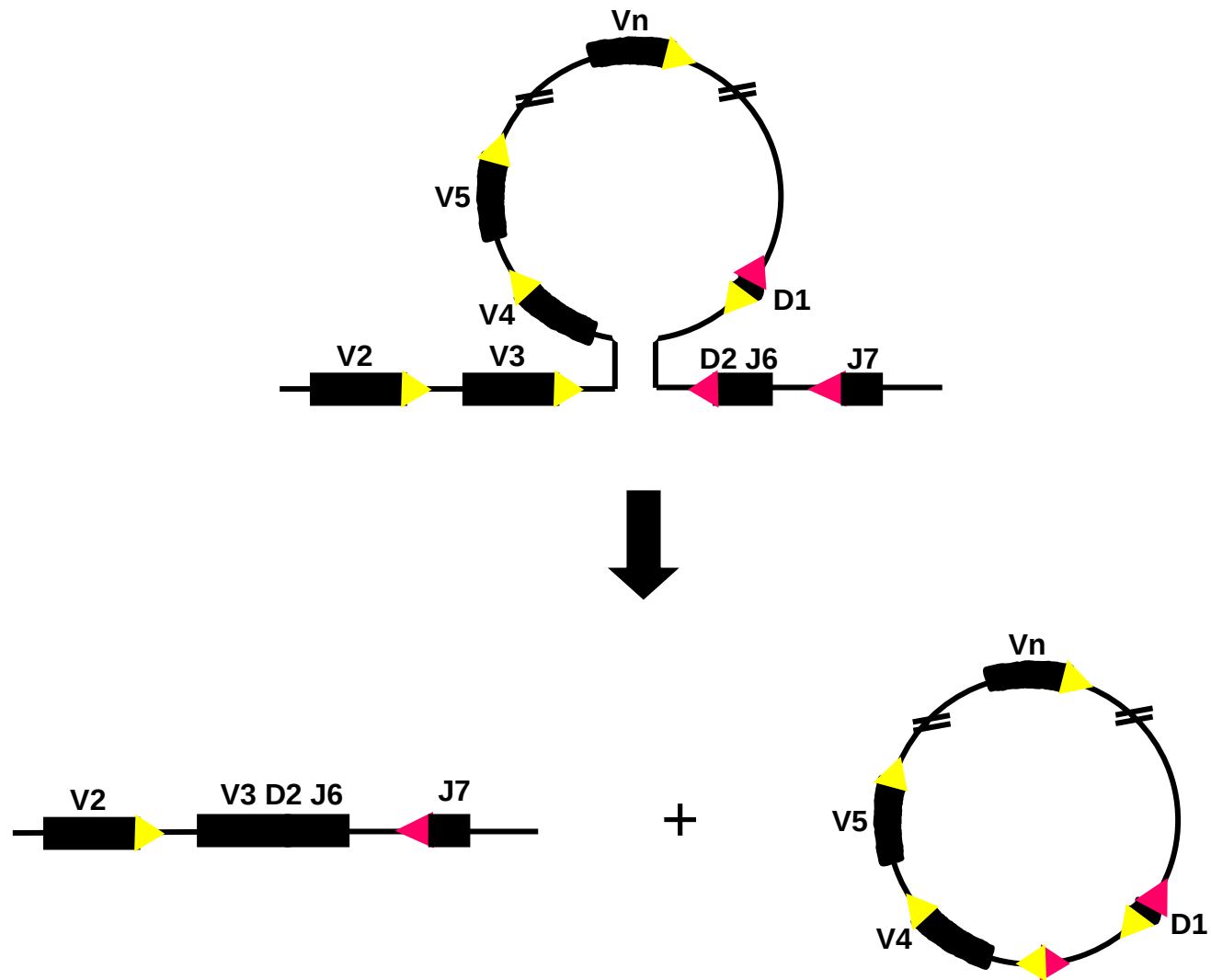
Prinsipiell organisering av immunglobulin og T-cellereseptor loci



Ved rearrangering settes først et D-segment sammen med et J segment, deretter V til D-J

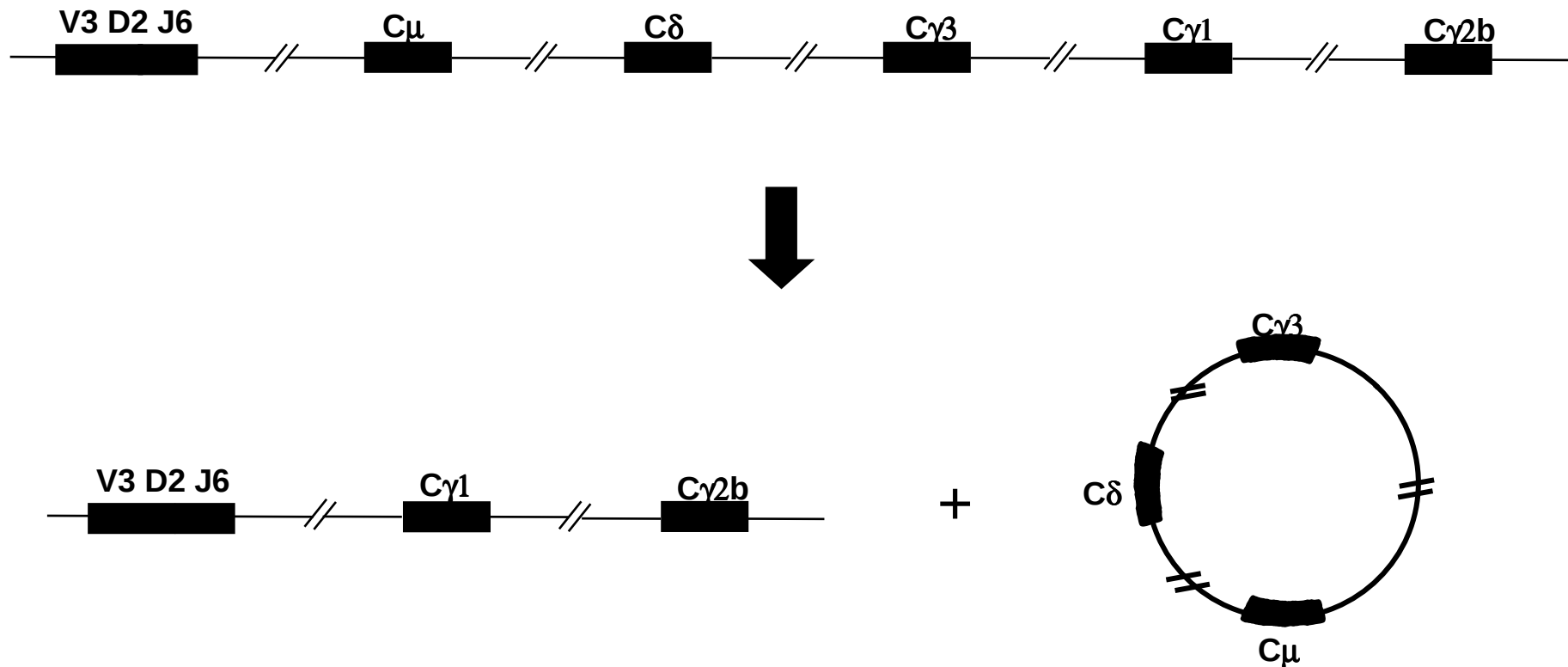
VDJ settes sammen med C-regionen etter transkripsjon (RNA-spleising)

Rearranging av Immunglobulin/T-cellereseptor loci

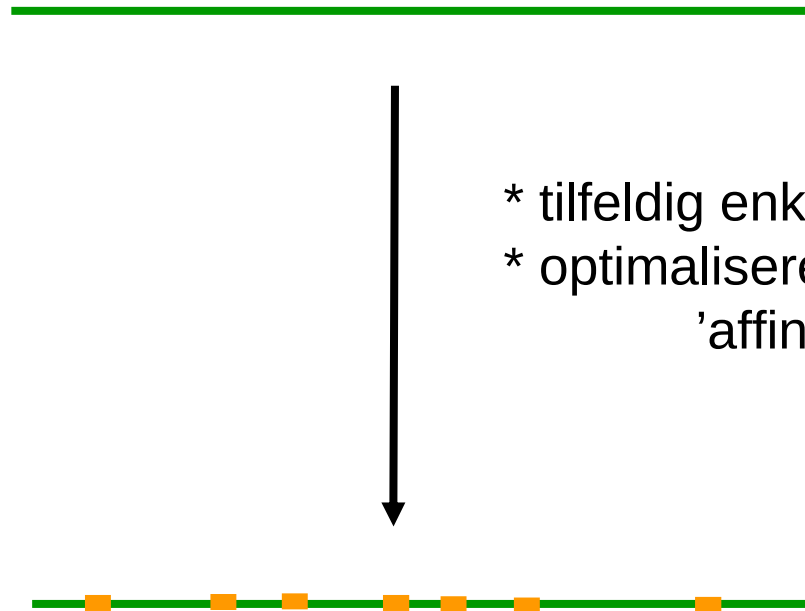


B-cellene fortsetter prosessen under antigenstimulering:

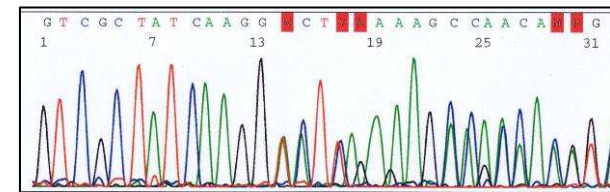
2. Rearrangering av immunglobulin tunge kjeder (class-switching)



3. Somatisk hypermutasjon enkeltbase substitusjon i variabel region

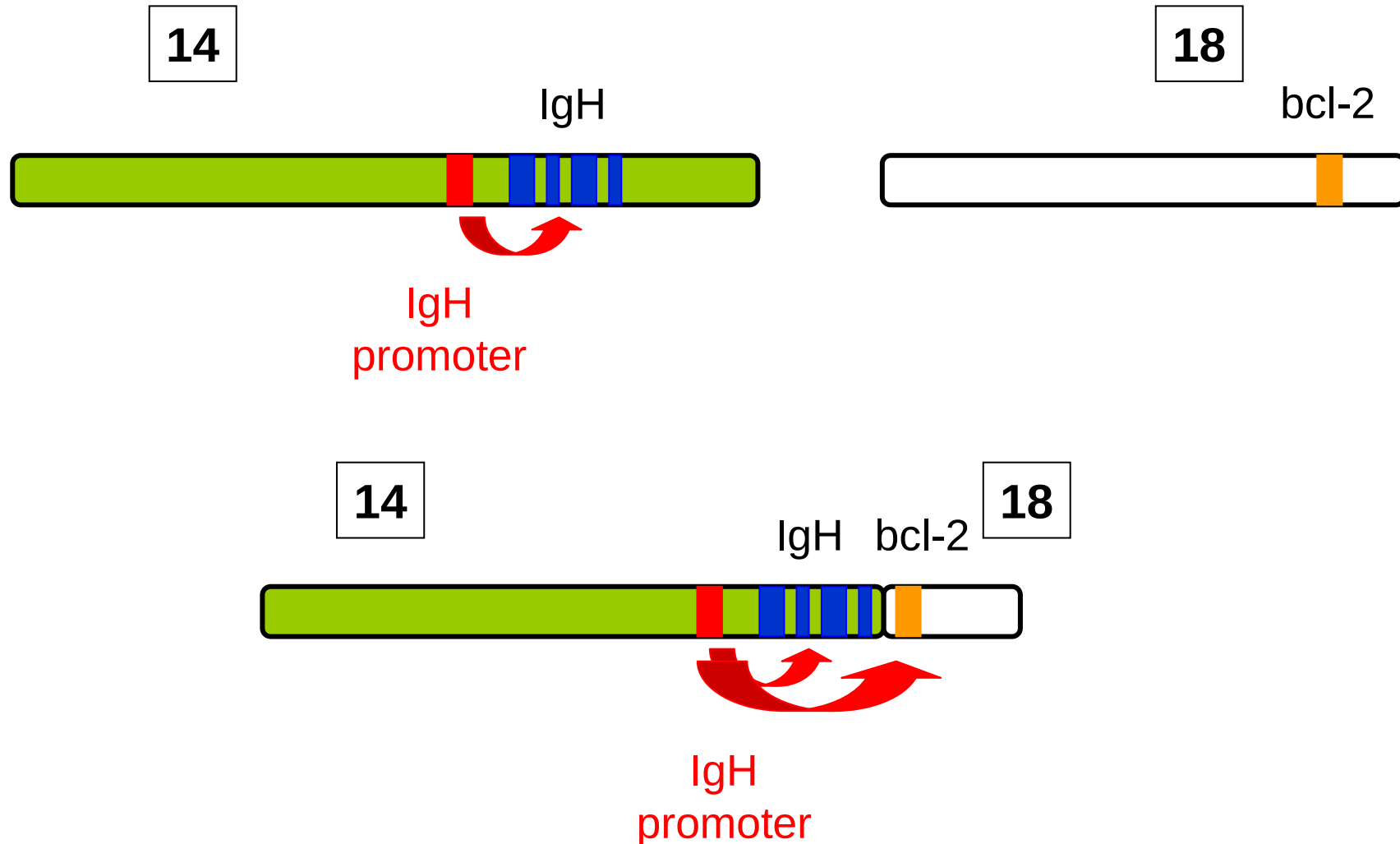


- * tilfeldig enkeltbasesubstitusjon
- * optimaliserer antistoffets affinitet for antigen
'affinity maturation'



→ lymfomutvikling skjer oftest i B-celler

Typisk translokasjon ved B-cellelymfom (follikulært lymfom):
Konstitusjonelt aktivt IgH gen øker aktiviteten til
anti-apoptotisk gen bcl-2



2. Epstein-Barr virus (EBV)

- et herpesvirus som de fleste blir infisert av tidlig i livet
- infiserer B-cellene ved binding til CD21
- har gener som er sterke pådrivere for proliferasjon og transformasjon
- blir kontrollert av spesifikke T-celler som dannes ved primærinfeksjon
- blir værende latent i B-celler livet ut
- hos noen interagerer EBV proteiner med oncoproteiner i B-cellene som fører til lymfomutvikling

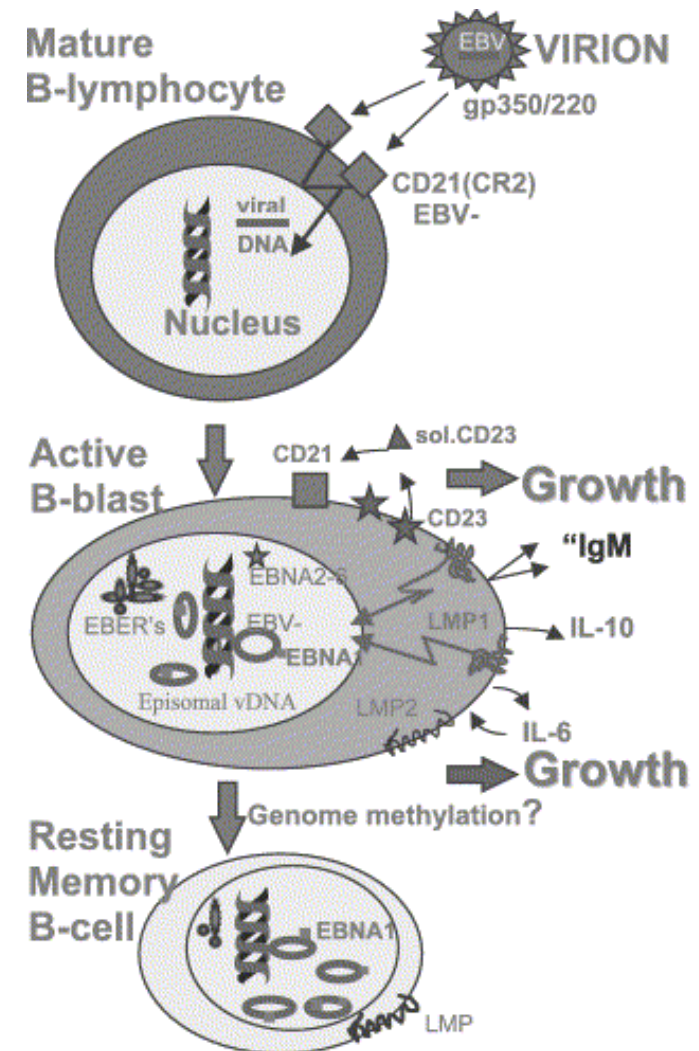


Table 1. Latent EBV-encoded genes

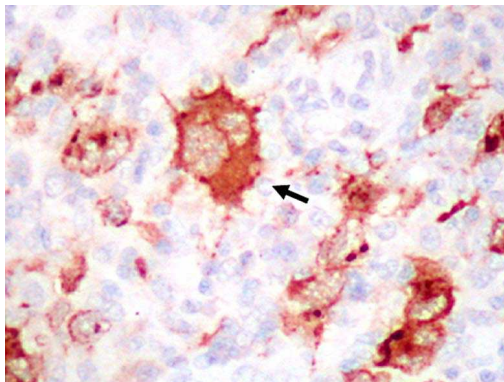
EBV-encoded genes	Location	Latency type
<i>EBNA-1</i>	Nucleus	I, II, III
<i>EBNA-2</i>	Nucleus	III
<i>EBNA-3</i>	Nucleus	III
<i>LMP-1</i>	Membrane	II, III
<i>LMP-2</i>	Membrane	II, III
<i>EBER-1</i> and <i>EBER-2</i>	Nucleus	I, II, III

Abbreviations: EBV, Epstein–Barr virus; EBNA, Epstein–Barr nuclear antigen; LMP, latent membrane protein; EBER, Epstein–Barr RNA.

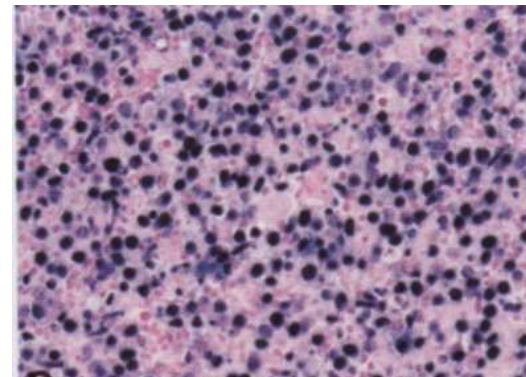
immunohistokjemi

in-situ hybridisering

LMP IHC



EBER ISH

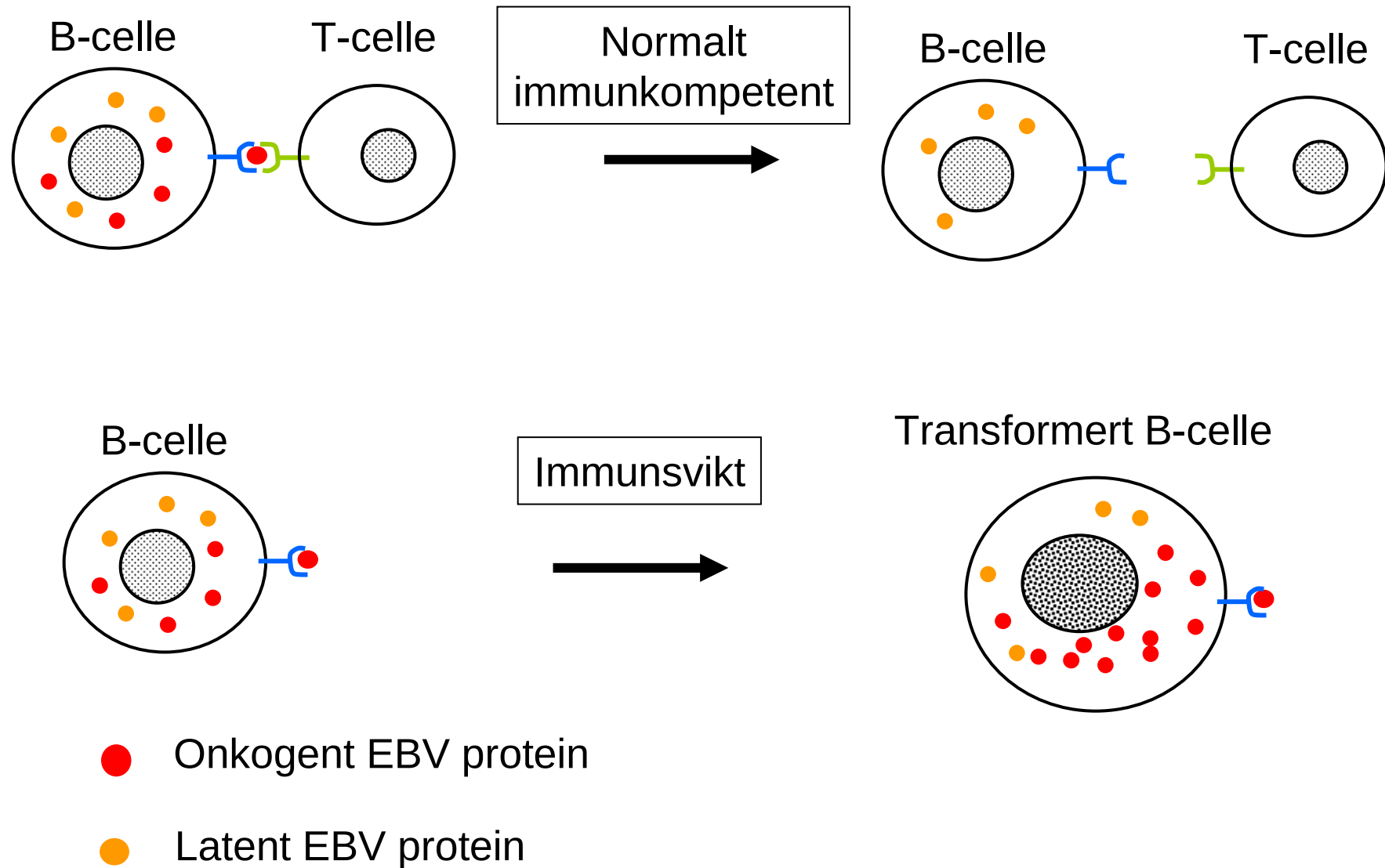


3. Immunsvikt

- medfødte tilstander
 - CVID (combined variable immunodeficiency)
 - SCID (sever combined immunodeficiency)
 - ALPS (autoimmune lymphoproliferative syndrome)
- akvirerte tilstander
 - HIV/AIDS
 - PTLD (post-transplant lymphoproliferative disease)
 - iatrogen

EBV er sentral i lymfomutvikling ved immunsvikt

EBV drevet lymfomutvikling ved immunsvikt



Patogenese

- * Lymfeknuteforstørrelse

- lokalisert, generalisert

- * Tumorceller kan sirkulere i blod og lymfe

- flere lymfomtyper overlapper med leukemi
- samme tumorsykdom klassifiseres som lymfom eller leukemi avhengig av om sykdommen dominerer i benmarg/blod (=leukemi) eller i lymfeknuter (=lymfom)
- hvis en typisk lymfomtype har mye sirkulerende lymfomceller i blod, betegnes det leukemisert lymfom

- * Immunsvekkelse pga.

- lymfomcellene fortrenger de benigne, funksjonelle lymfoide cellene i lymfeknuter / lymfoid vev
- lymfomceller produserer substanser som påvirker de benigne cellene
- lymfomer sprer seg ofte til benmargen
 - fører til svekket benmargsfunksjon (anemi, leukopeni, trombopeni)

Patogenese

* Autoimmune fenomener

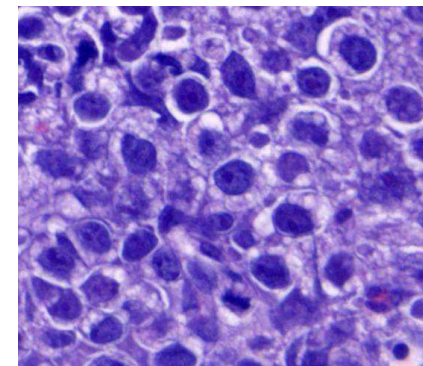
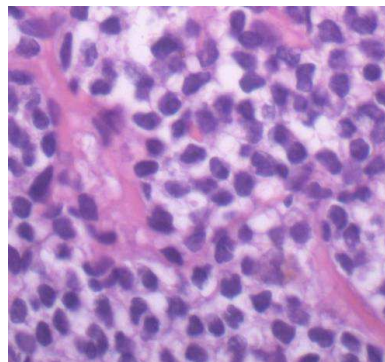
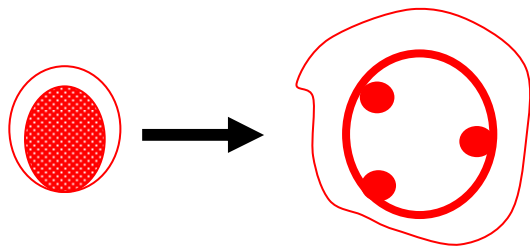
- lymfomcellene produserer immunglobulin med autoimmune spesifisiteter
 - anemi
 - leukopeni
 - trombopeni

* Paraneoplastiske fenomener

- kløe (typisk for Hodgkin lymfom)
- nattesvette, feber, vekttap (B-symptomer)

* Transformasjon

- et lavgradig/småcellet lymfom er genomisk ustabilt og vil akkumulere genforandringer som til slutt blir høygradig



Prognose

- * Avgjøres i stor grad av lymfomtype
 - histopatologisk diagnostikk med immunologiske og molekylærgenetiske analyser
- * Stadium
- * Alder
 - typiske barnelymfomer har god prognose
 - typiske barnelymfomer har dårligere prognose hos eldre
 - typiske voksenlymfomer har ofte noe bedre prognose hos barn
- * Tre hovedkategorier
 - aggressive
 - kort forventet levetid ubehandlet
 - potensielt kurable med onkologisk behandling
 - mindre aggressive
 - lengre forventet levetid enn de aggressive
 - sjelden kurable
 - indolente
 - kan leve i mange år med sykdommen
 - ikke kurable
 - immunsvikt

Patologi

Generelle histopatologiske kriterier for malignitet

1. Atypi
2. Forstyrret vevsarkitektur

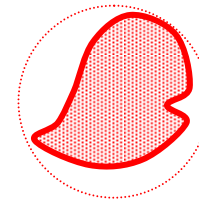
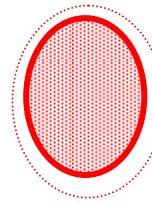
Atypi – cytologisk atypi

* forandringer i cellekjernens form

- forstørret kjerne
- uregelmessig form
- ujevn kjernekontur
- pleomorfi
- mitotisk aktivitet

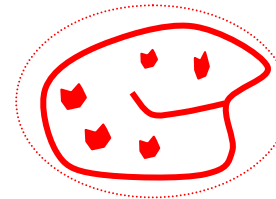
* forandringer i cytoplasma
(nekrose)

regelmessig



typisk

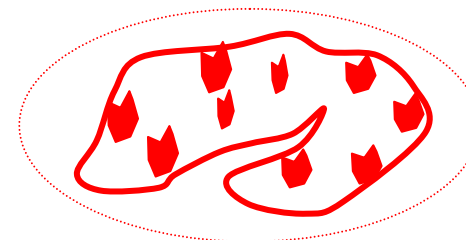
'irregulær 1'



'irregulær 2'

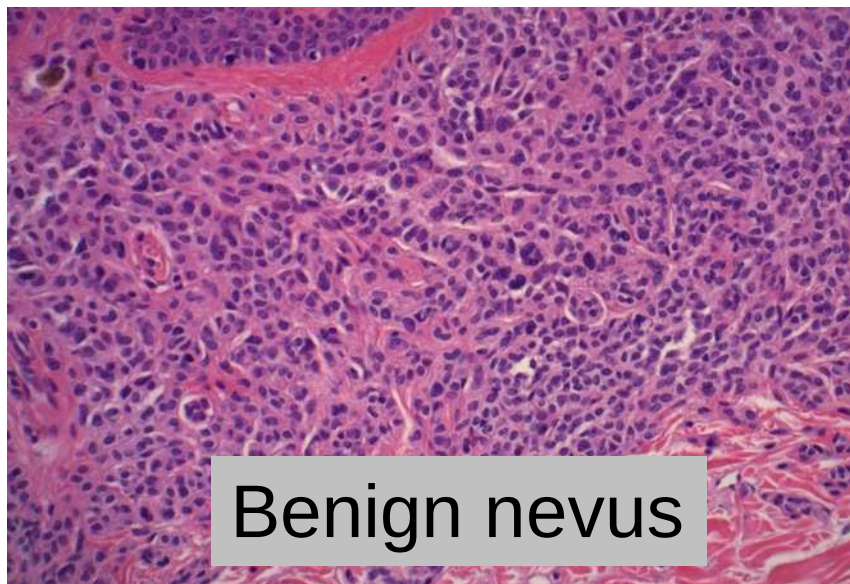


'irregulær 3'

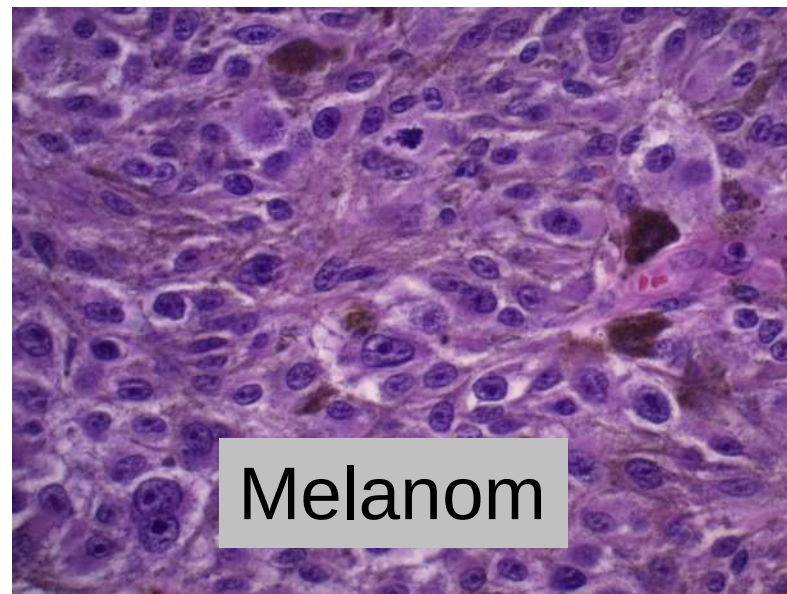


atypisk

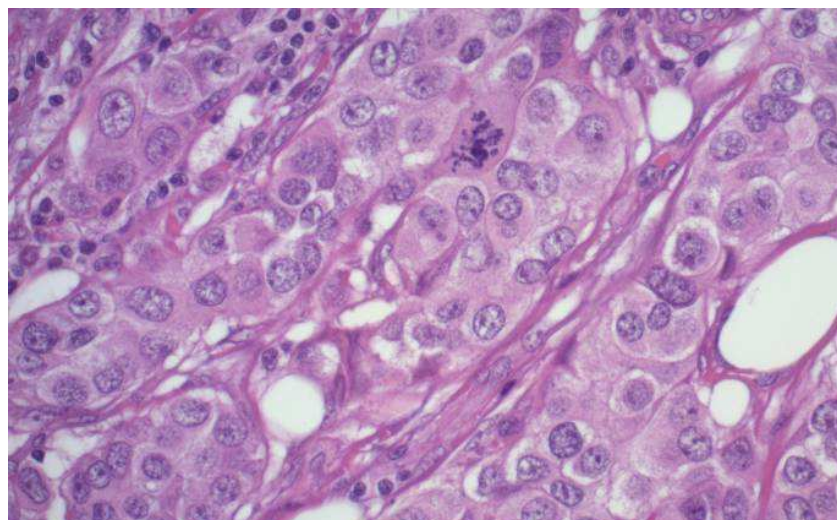




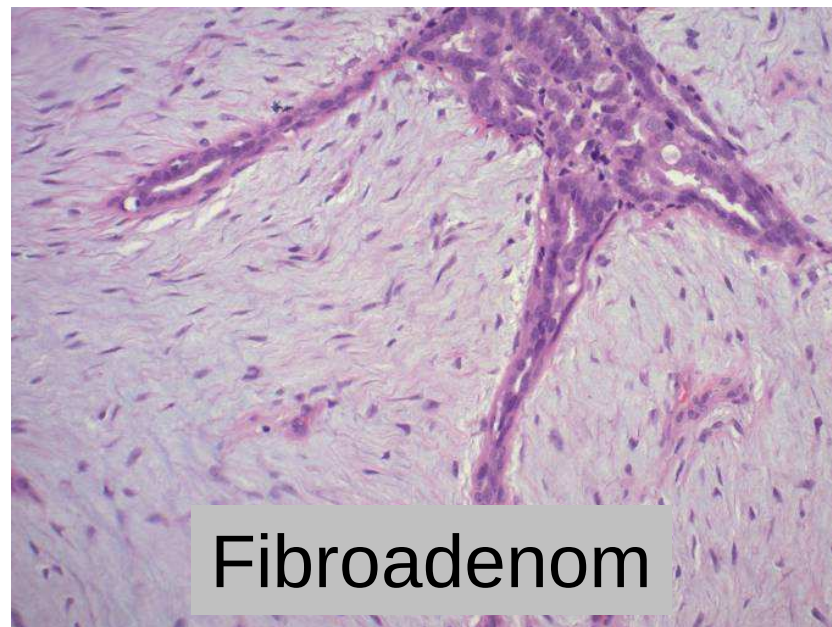
Benign nevus



Melanom



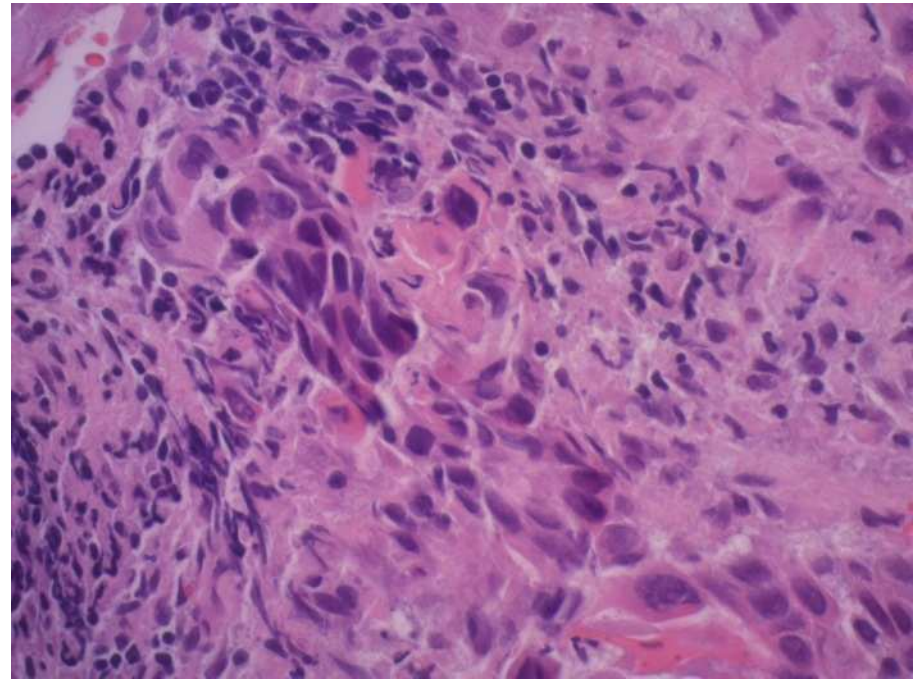
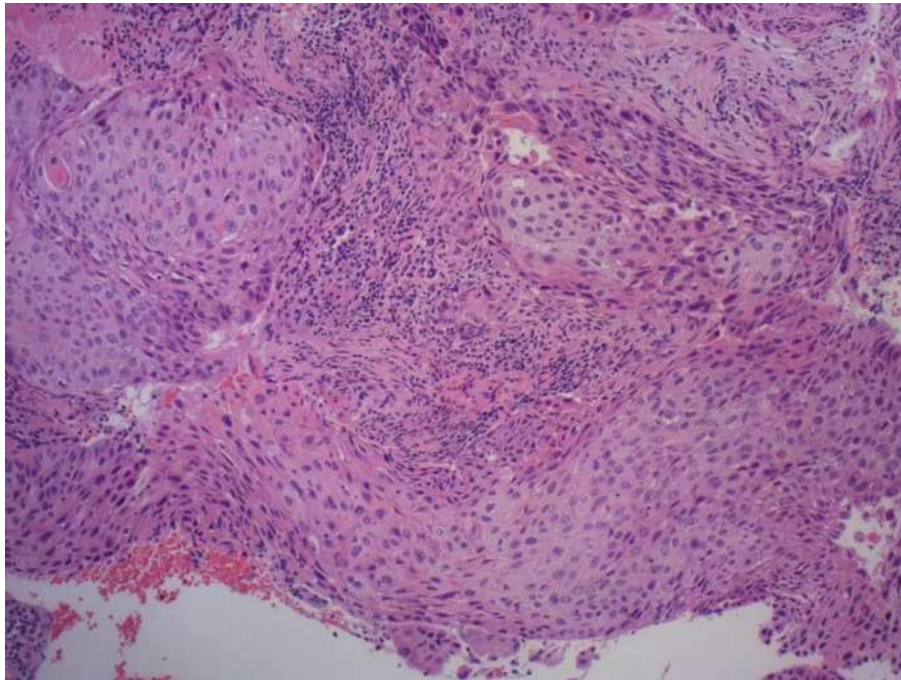
Duktalt mammakarsinom



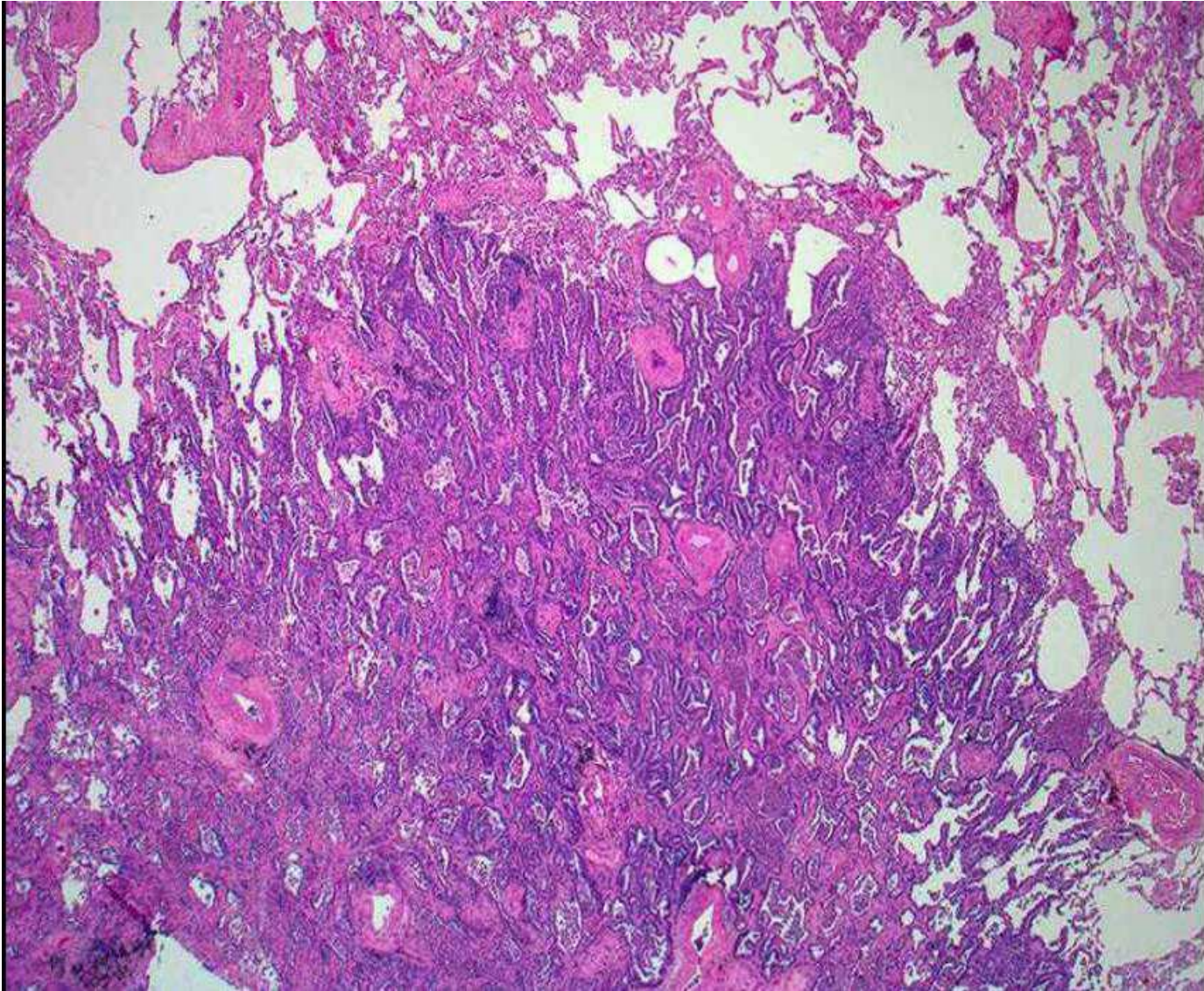
Fibroadenom

Forstyrret vevsarkitektur

- * kreftcellene er organisert i uregelmessige strukturer
- * kreftcellene ligger i vevsstrukturer der de ikke hører hjemme
- * infiltrasjon
 - desmoplastisk stroma
 - destruksjon av normale vevsstrukturer

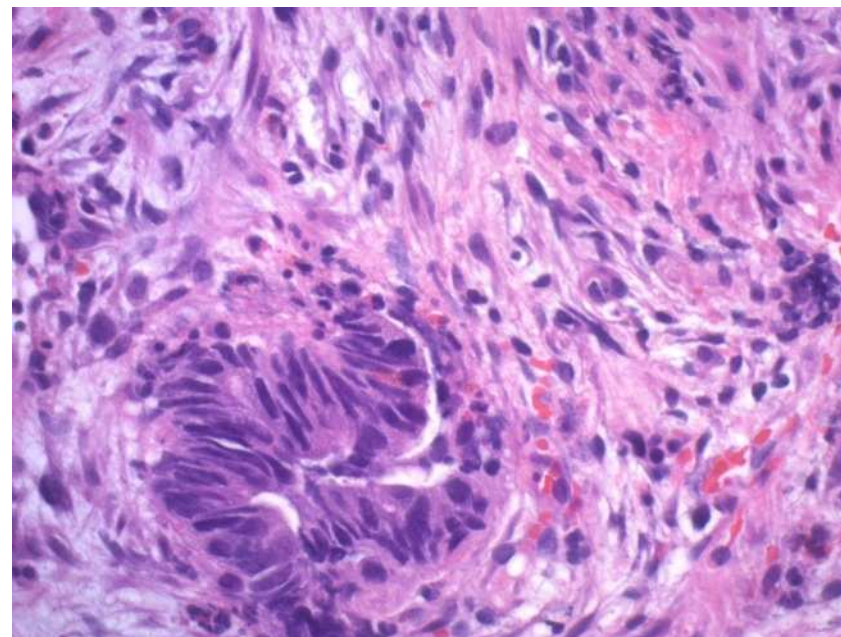
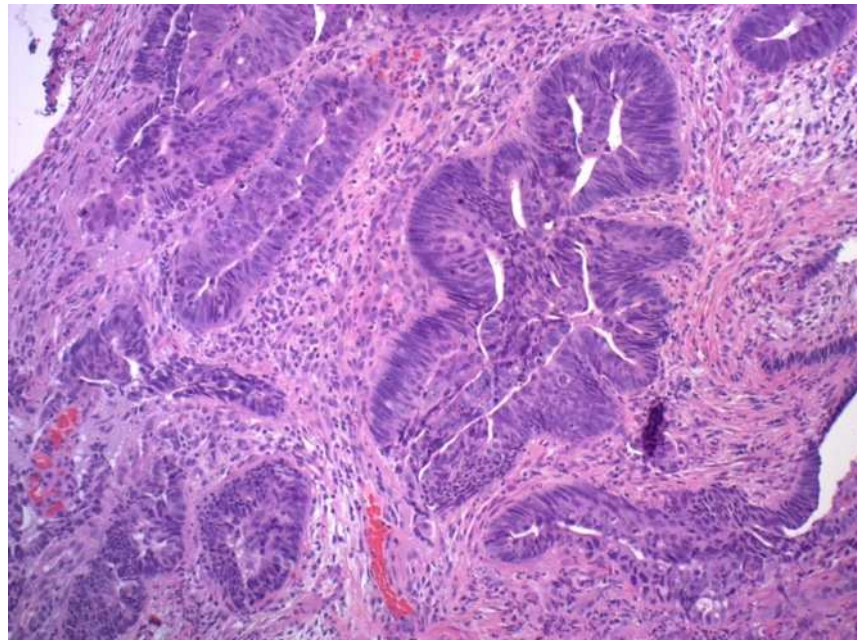
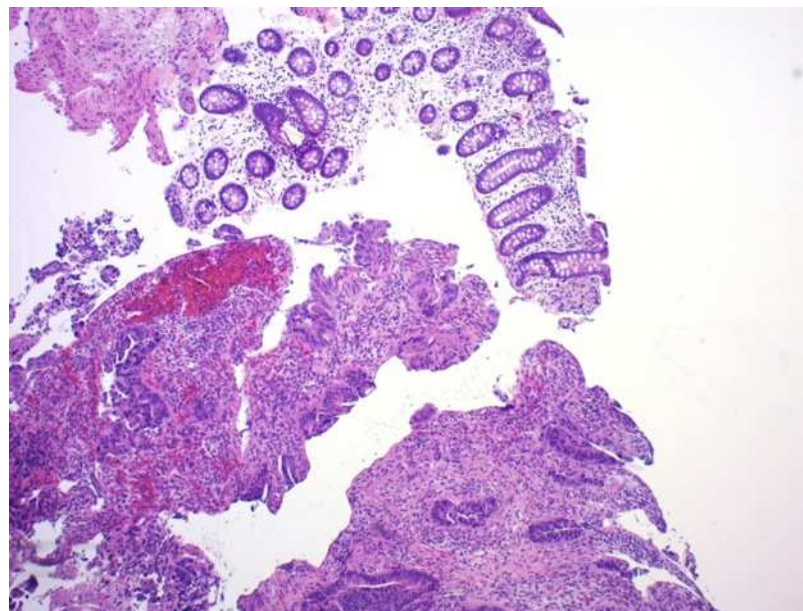


Plateepitelkarsinom i larynx



Adenokarsinom i lunge

Adenokarsinom i colon



Histopatologi ved lymfom – ikke helt enkelt

- mange lymfomtyper består av celler som ikke ser forskjellig ut fra normale lymfoide celler
- transformasjon til store lymfoide blastceller er en del av normal immunbiologi
 - cytologisk 'atypi'
- atypiske immunreaksjoner kan mimikere lymfom

Histopatologiske malignitetskriterier ved lymfom

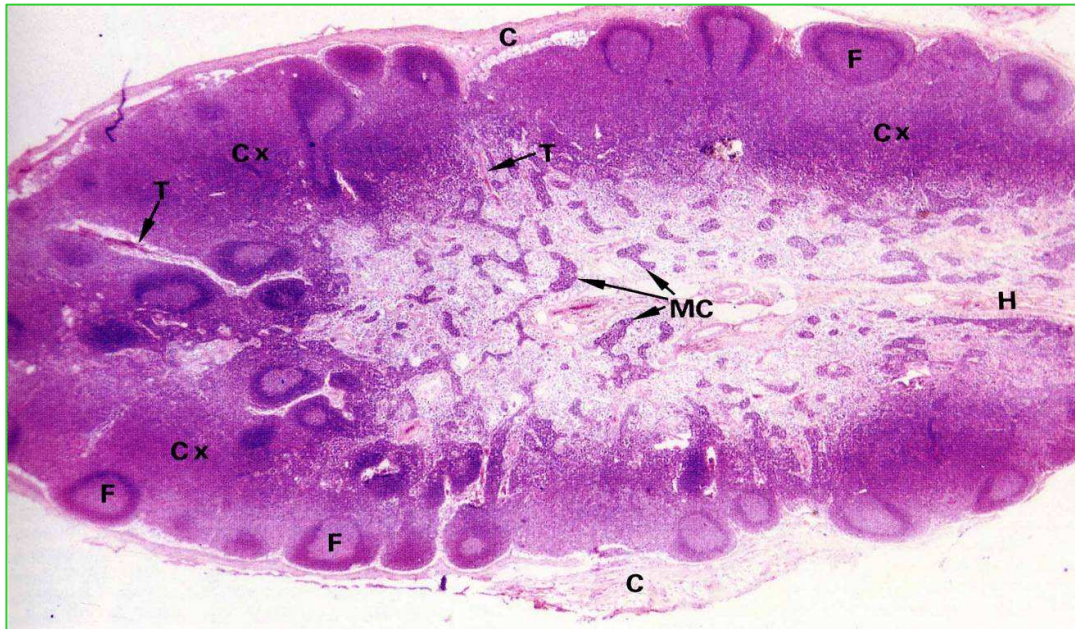
1. Forstyrret arkitektur

- diffus
- knutet/follikulær

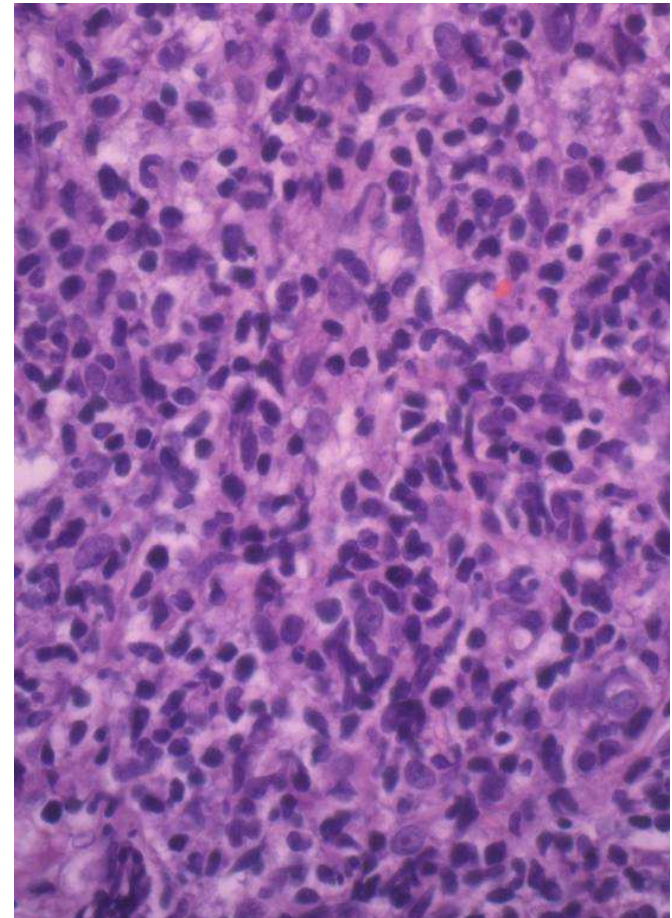
2. Forandret cellebilde

- småcellet monotont
- storcellet monotont/atypisk
- blandet med spredte atypiske celler

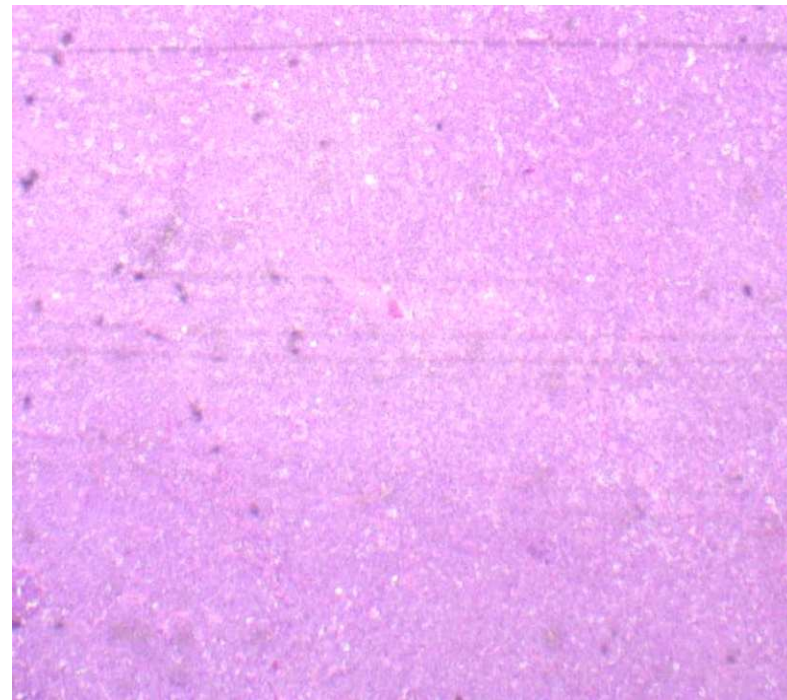
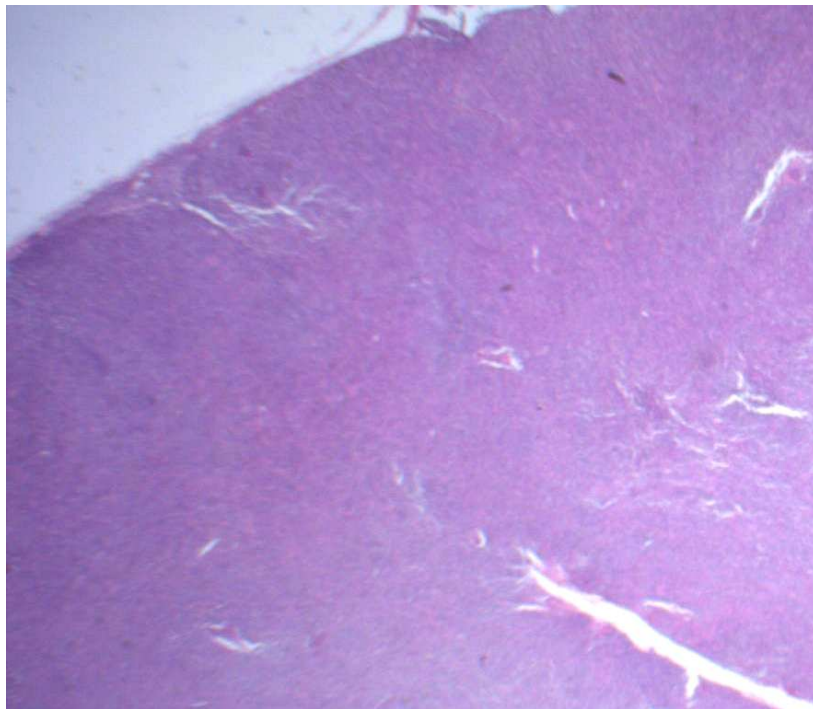
LYMFEKNUTE – normal arkitektur



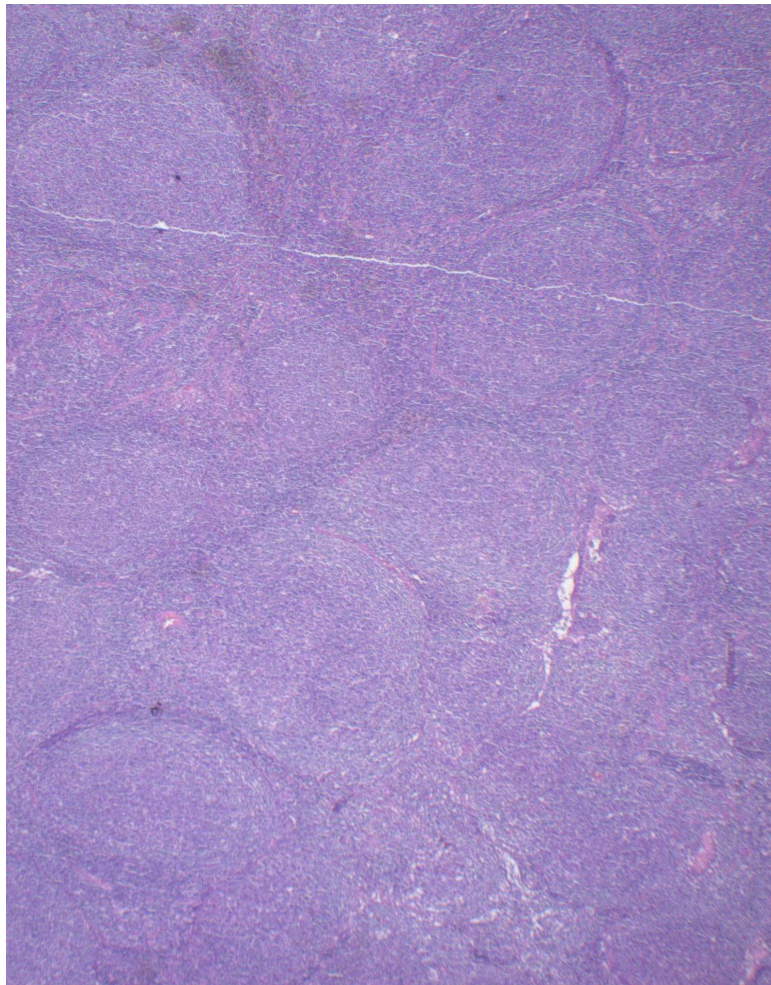
Normalt cellebilde



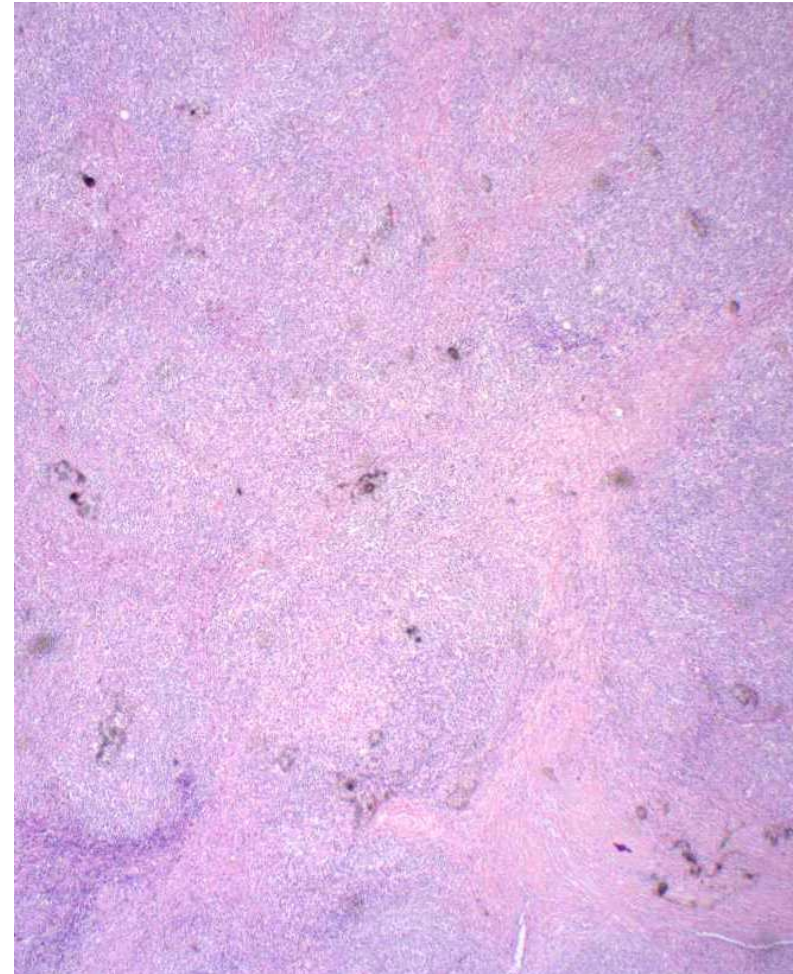
Diffust utvisket arkitektur



Follikulært utvasket arkitektur

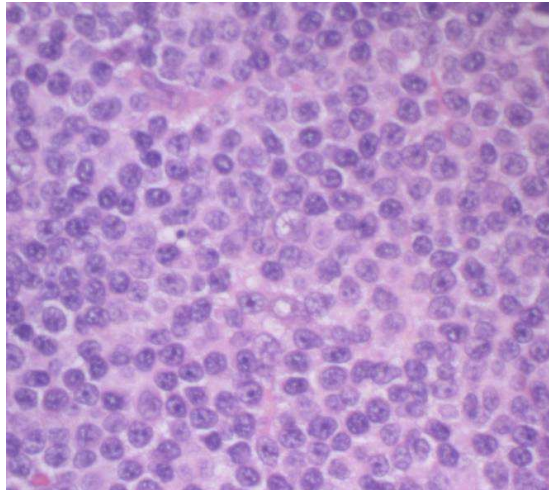


Knutet utvasket arkitektur

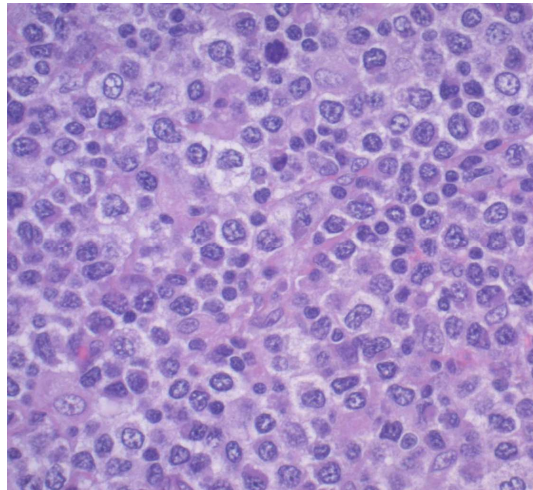


Monotont cellebilde

småcellet lymfocytært

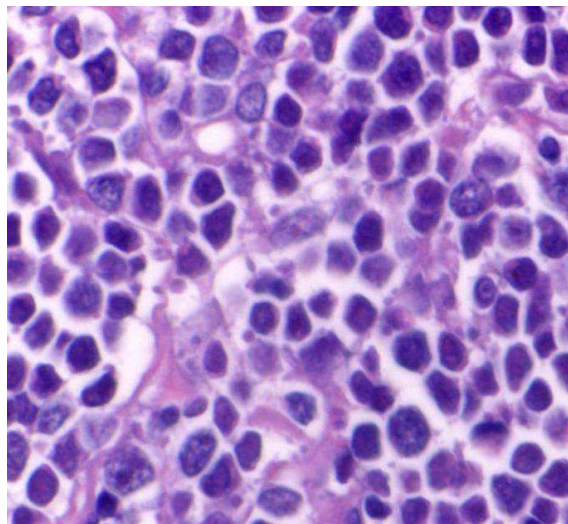


småcellet blandet

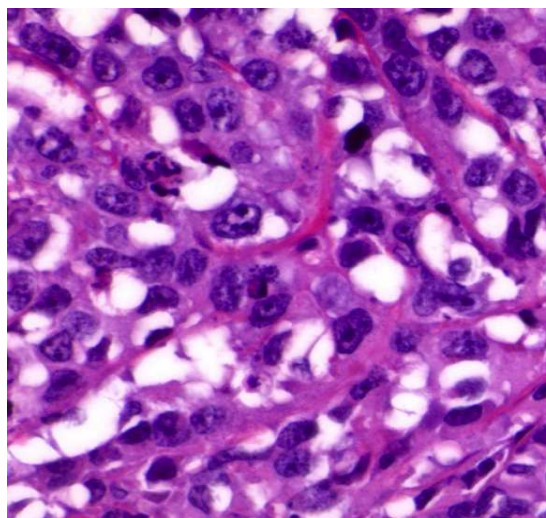


Lavgradig malignt

mellomstore blastceller

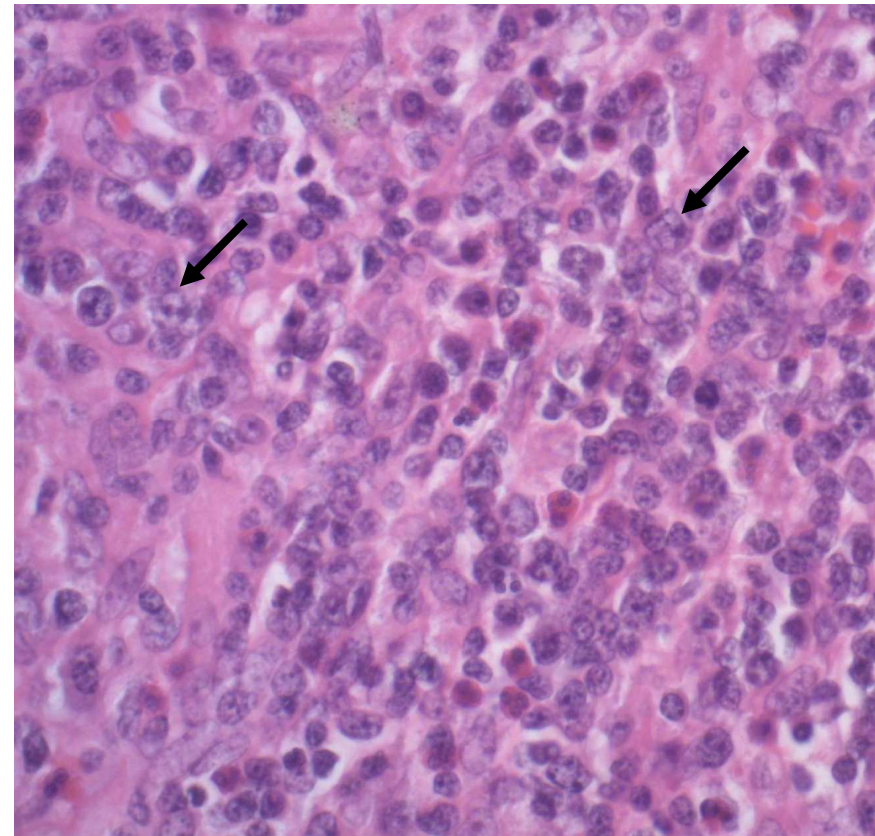
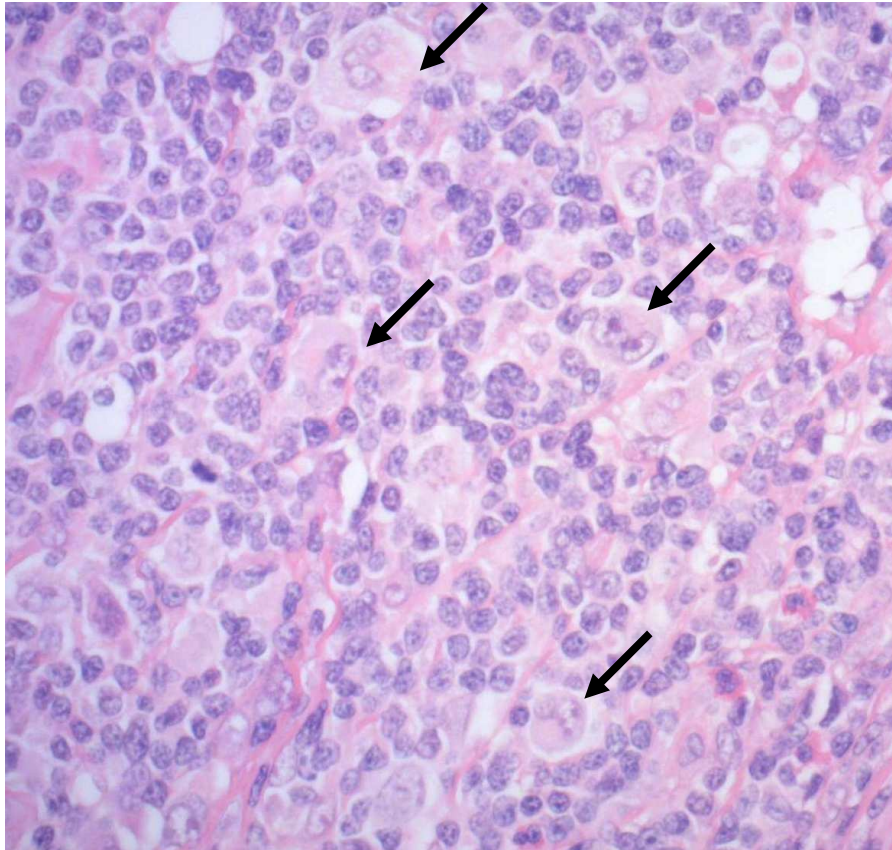


store blastceller



Høygradig malignt

Blandet cellebilde



Differensialdiagnostiske problemer i lymfomdiagnostikk

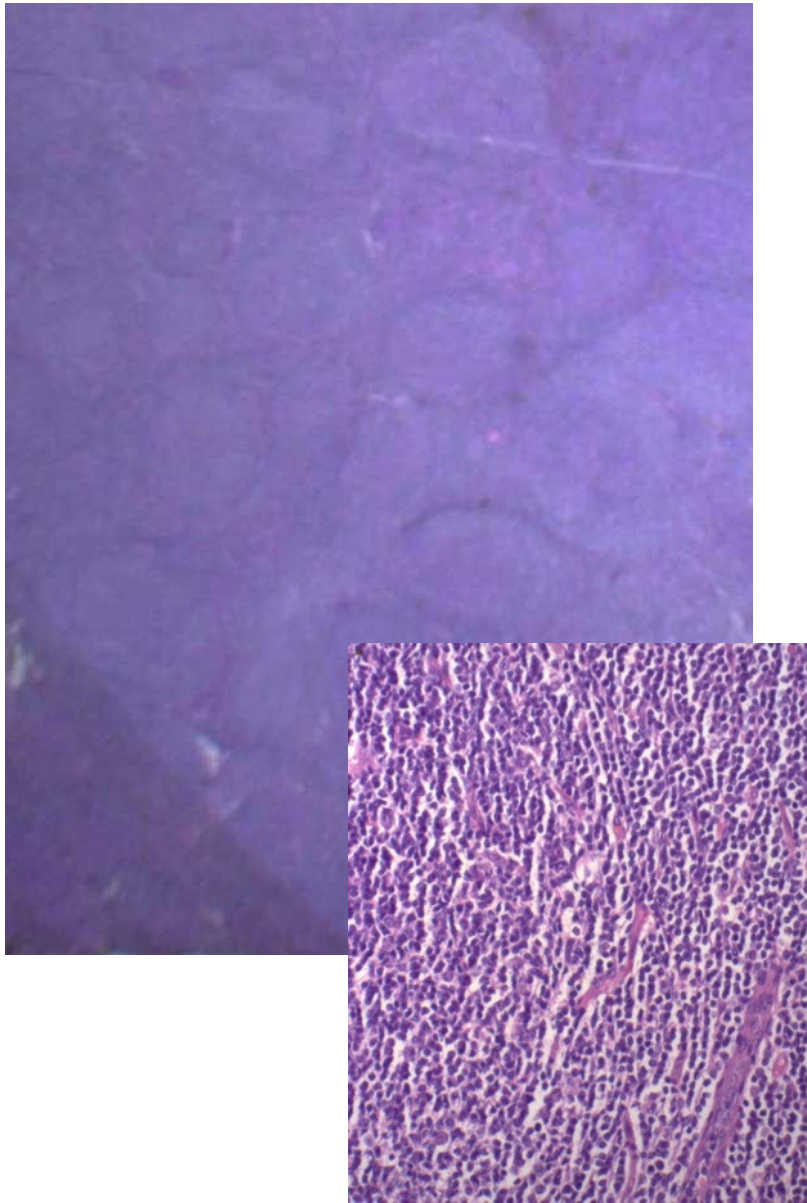
1. Reaktiv tilstand versus lymfom

- småcellet lymfoid vev, follikulært lymfoid vev, storcellet lymfoid vev

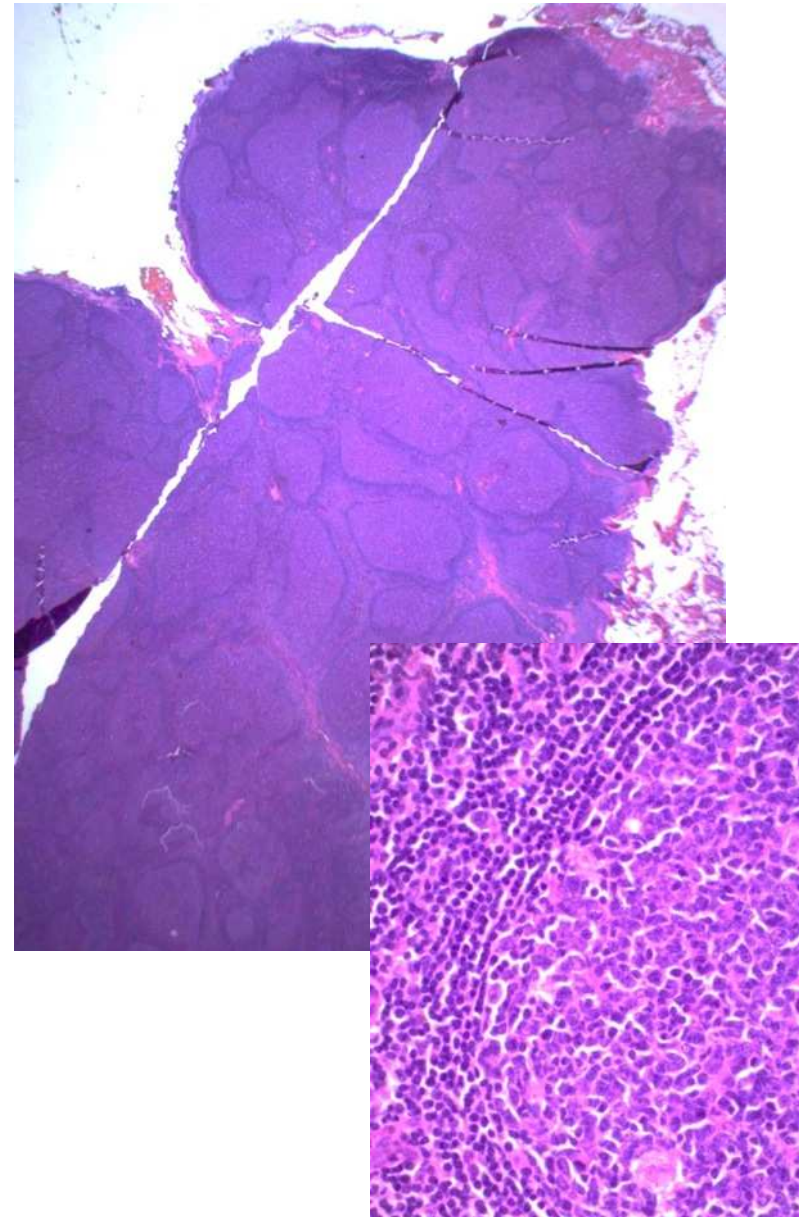
2. Lymfom versus andre maligne svulster

- småcellet lymfom versus andre småcellete maligne svulster
- storcellet lymfom versus andre storcellete maligne svulster

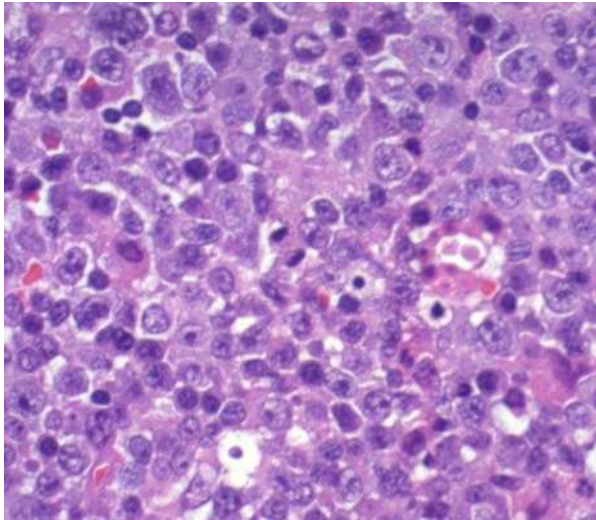
Follikulært lymfom



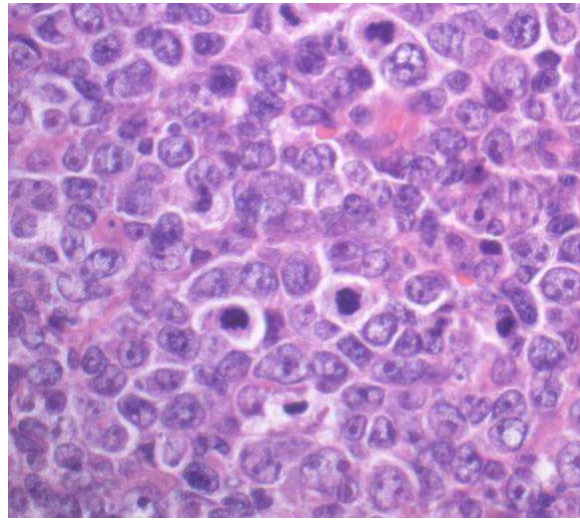
Follikulær hyperplasi



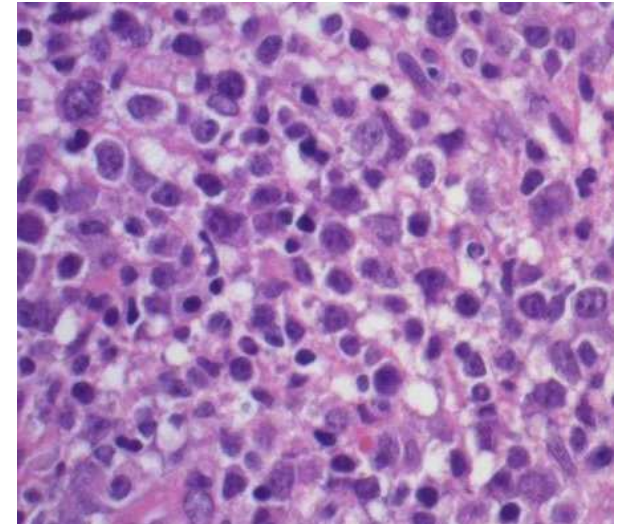
Store blasttransformerte B-celler



Mononukleose



Storcellet B-lymfom



Pseudolymfom i
cervix uteri

Tilleggsanalyser i histopatologisk diagnostikk

1. Immunhistokjemi

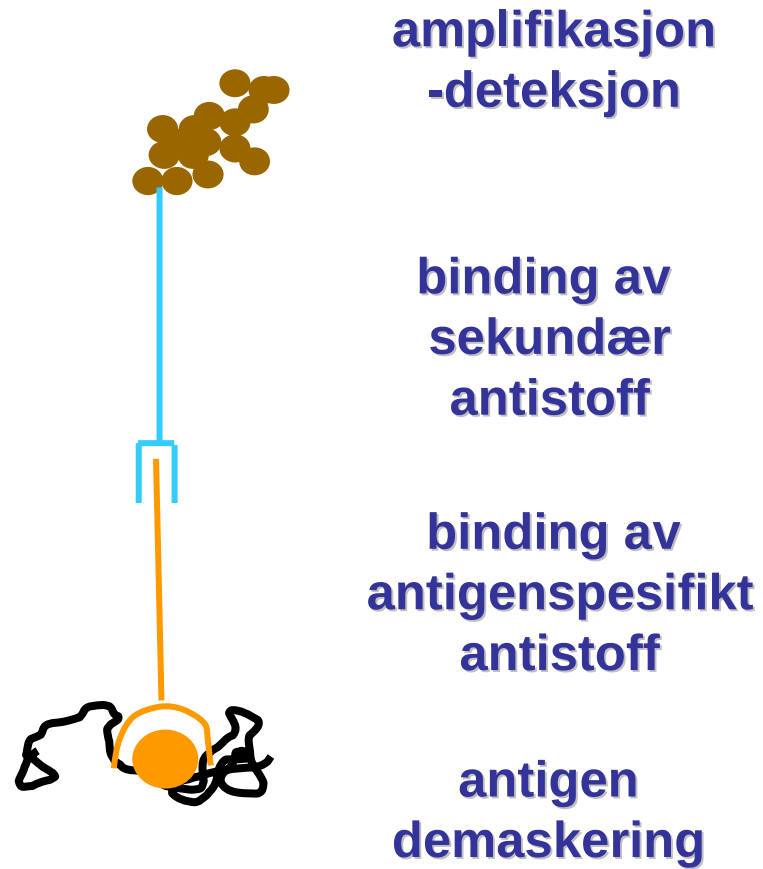
antistoff rettet mot bestemte antigener/proteiner i vevet
bindes og "fremkalles" med et fargestoff

a) differensieringsantigener i celler og vev

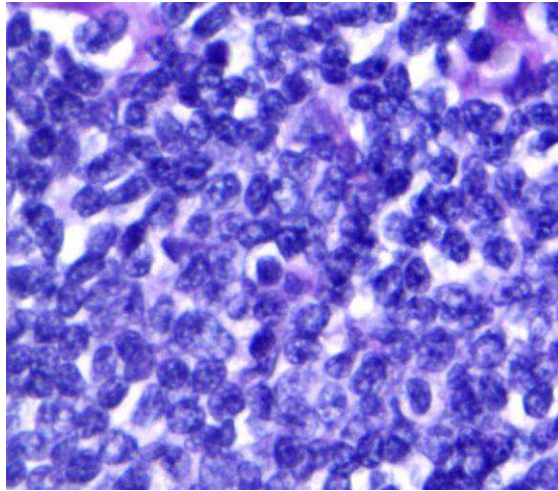
b) proteiner som indikerer malignitet

- ofte som resultat av translokasjon

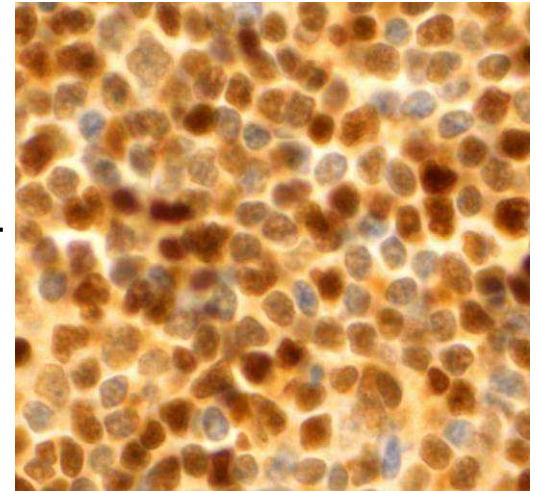
Immunhistokjemi - prinsipp



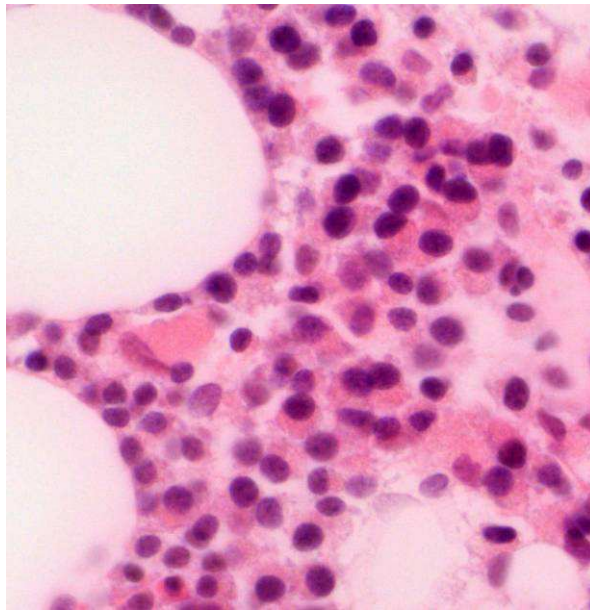
Mantelcelle
lymfom



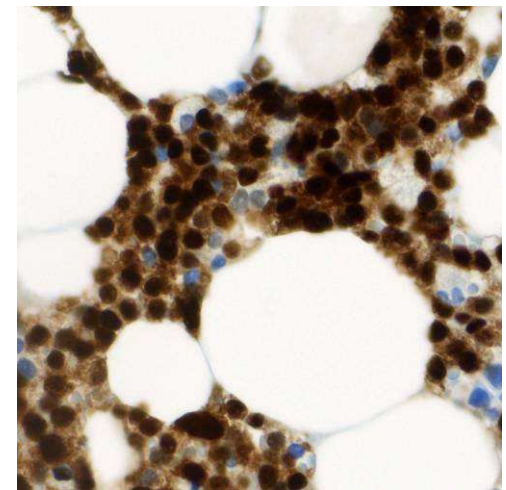
cyclin D1 +
t(11;14)



Plasmacelle
myelom



cyclin D1 +
t(11;14)



Tilleggsanalyser i histopatologisk diagnostikk

2. Molekylærgenetiske undersøkelser

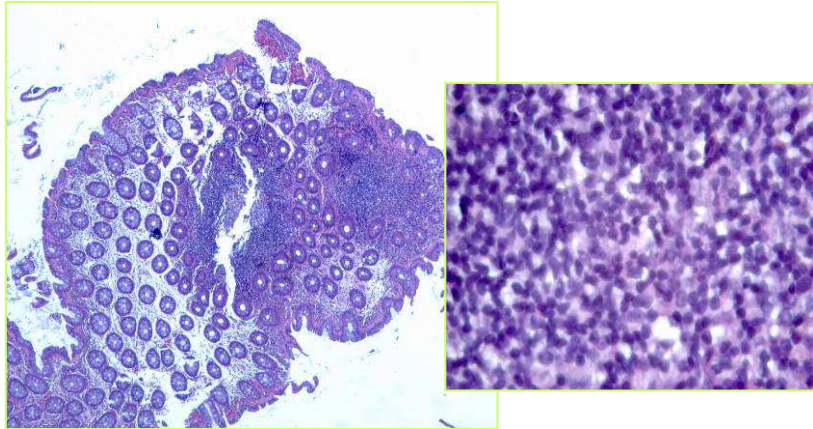
a) klonalitetsanalyser

- antigenreseptor gen-rearrangeringsanalyser
- metode PCR

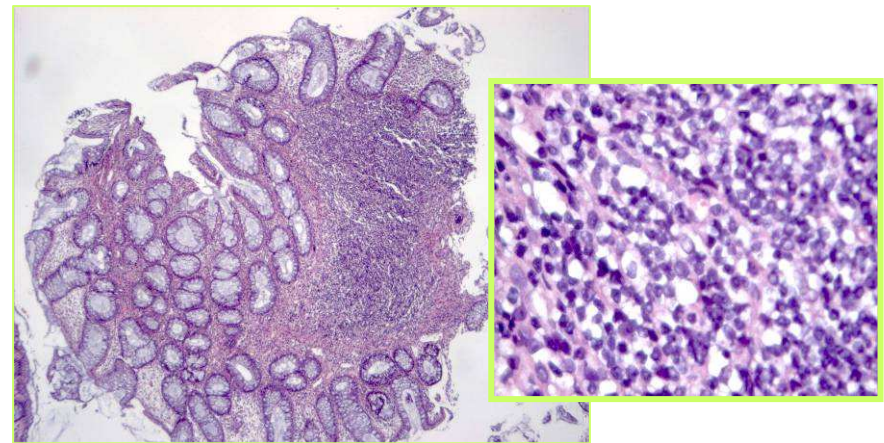
b) tranlokasjonsanalyser

- metoder PCR og FISH

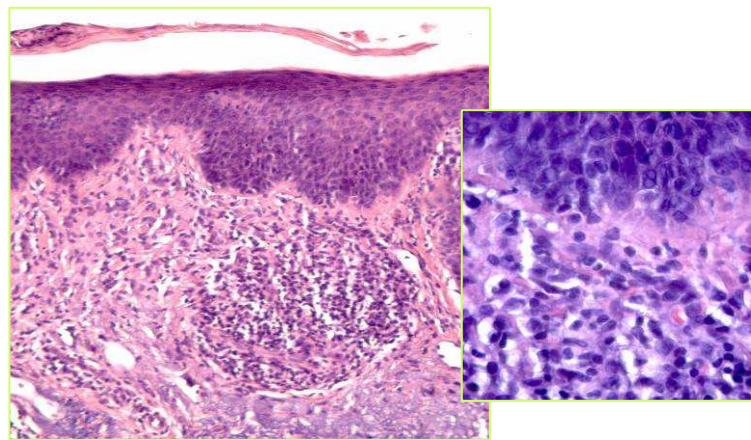
Tidlige stadier av lymfekreft kan være vanskelige å skille fra benigne tilstander



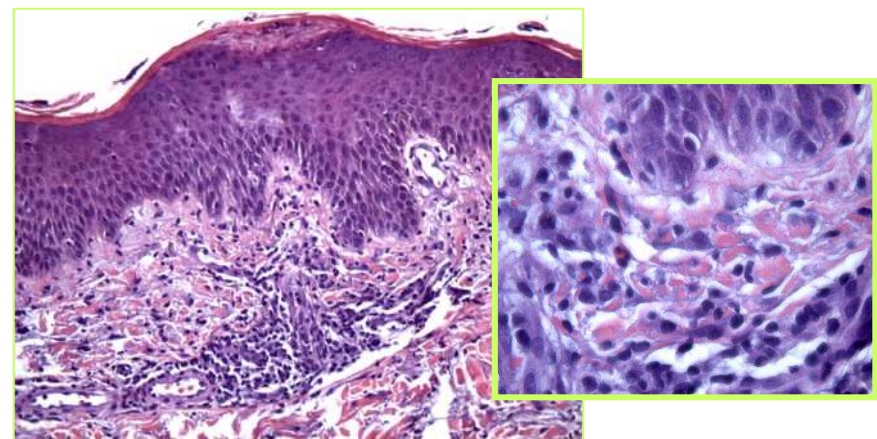
Lymfoid hyperplasi i tykktarmslimhinne



Lymfom (MALT) i tykktarmslimhinne

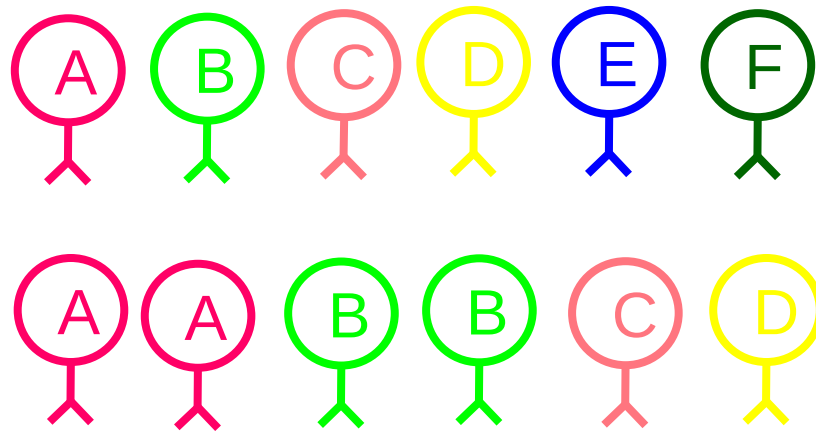


Benignt lymfocytinfiltrat i hud



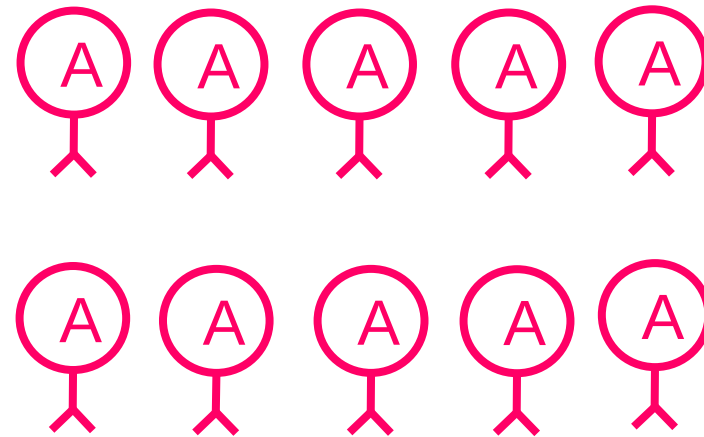
Lymfom (mycosis fungoides) i hud

Analyse av klonalitet i T- og B-lymfocytter kan da gi viktig informasjon!



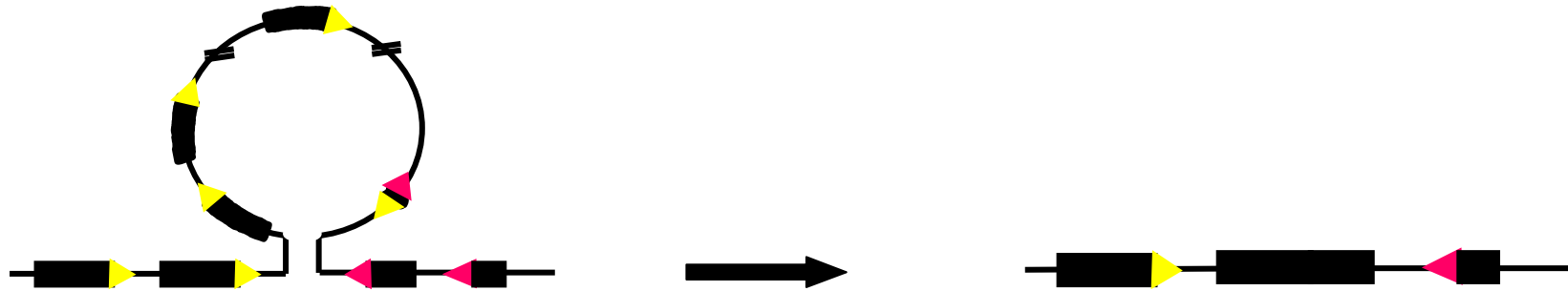
Lymfocyttopulasjonen er
sammensatt av flere/ mange kloner
(polyklon eller oligoklon)

Benign

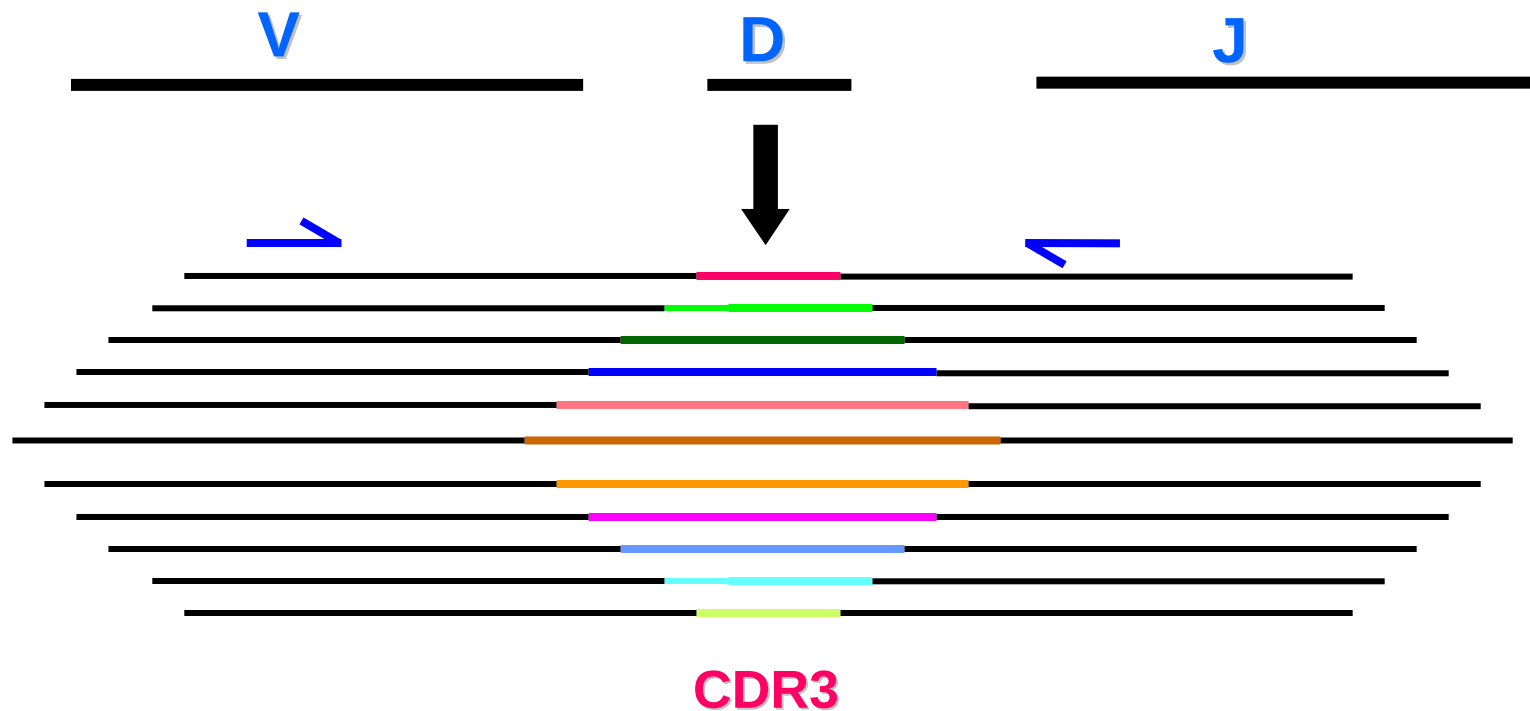


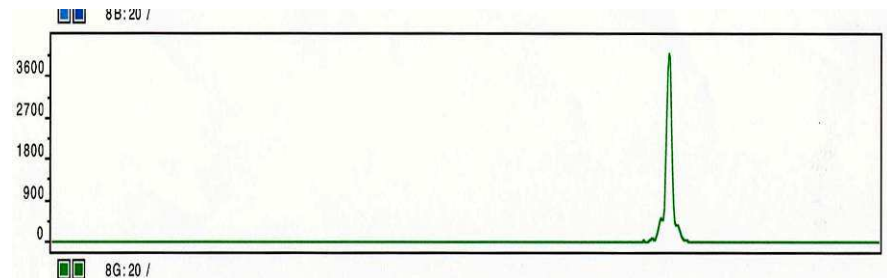
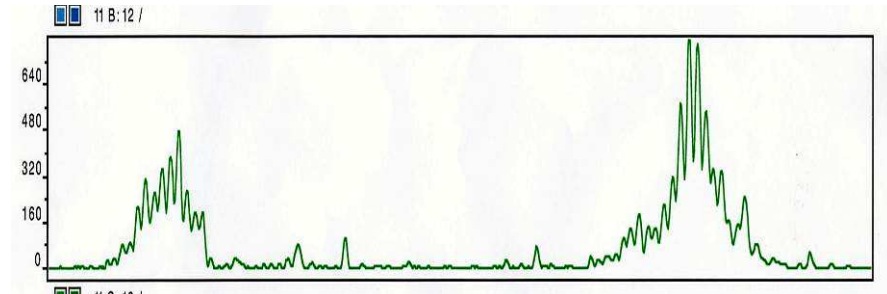
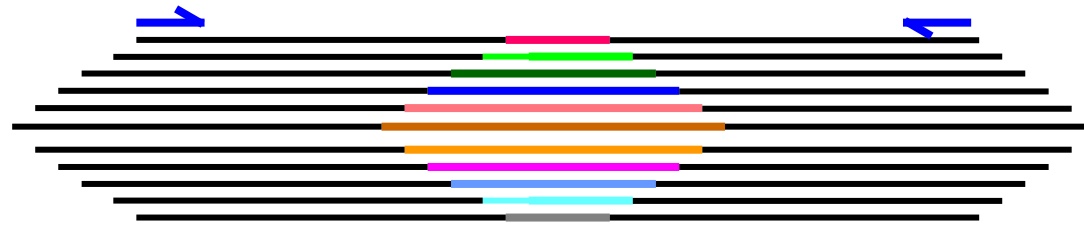
Lymfocyttopulasjonen er
sammensatt av èn klon
(monoklon)

Malign

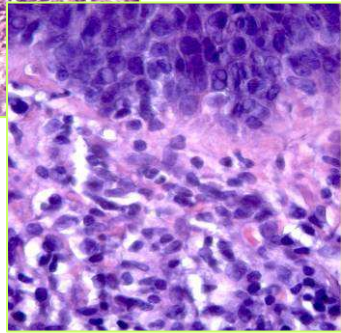
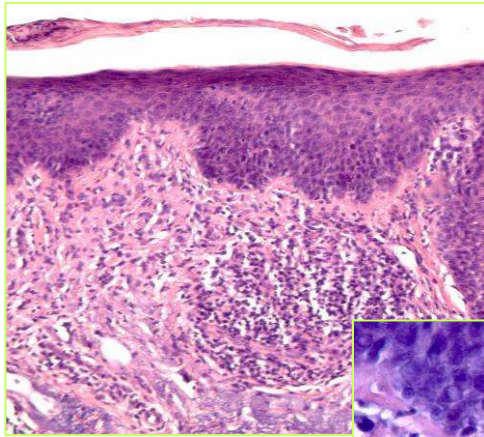


Sammenspleising av V-D-J segmentene er unøyaktig og fører til spesielt høy variabilitet i CDR3 regionen (det hypervariable området)
Variabiliteten innebærer både ulik sekvens og ulik lengde





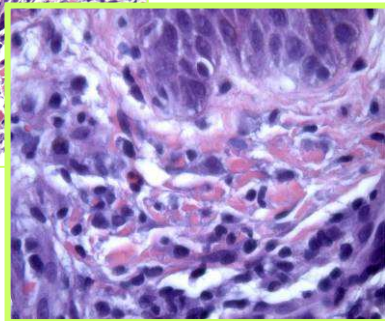
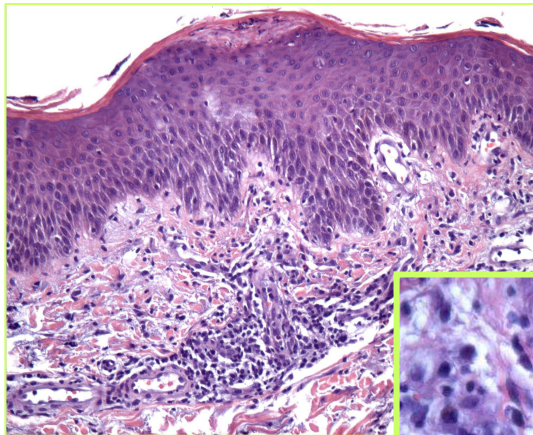
Polyklonale celler = forskjellige lengder
Monoklonale celler = samme lengde



Immunhistokjemi:
T-celler

PCR:
TCR- γ
polyklonal

reaktivt
T-celle infiltrat

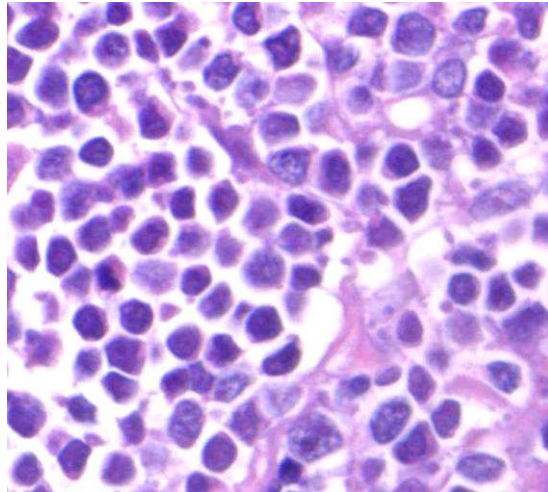


Immunhistokjemi:
T-celler

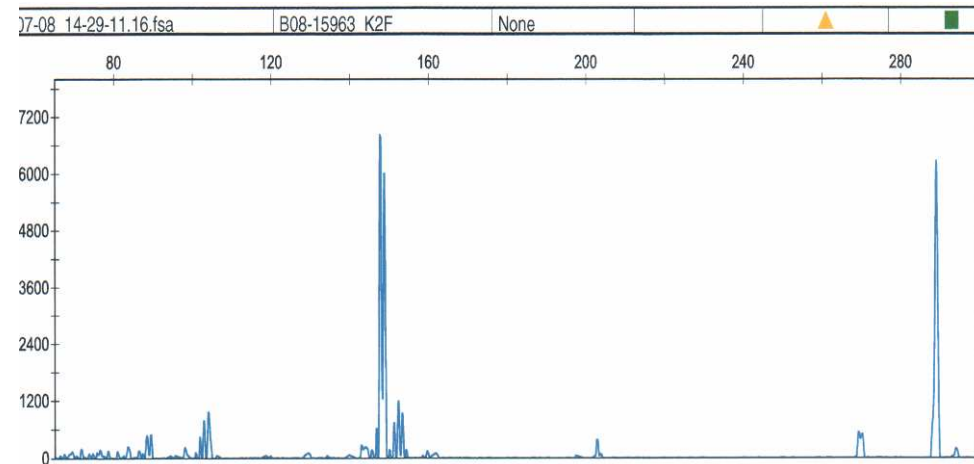
PCR:
TCR- γ
monoklonal

T-celle lymfom
(mycosis fungoides)

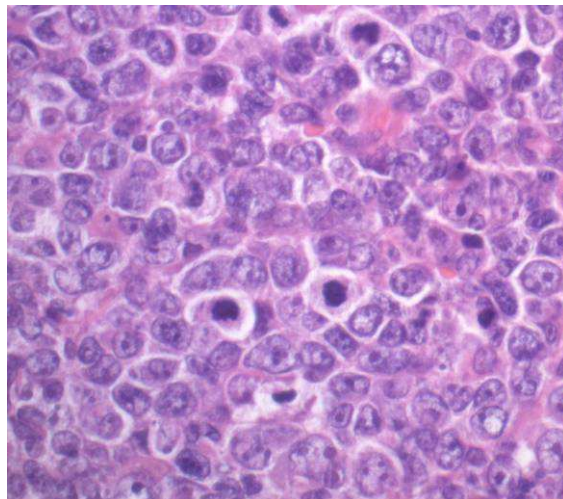
Blastiske B-celler (Burkitt lymfom)



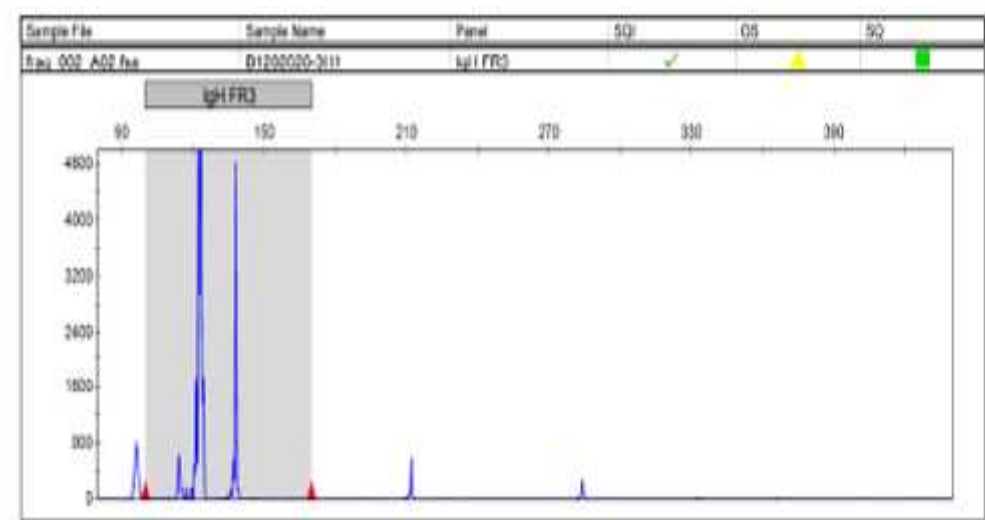
IgL κ monoklonal



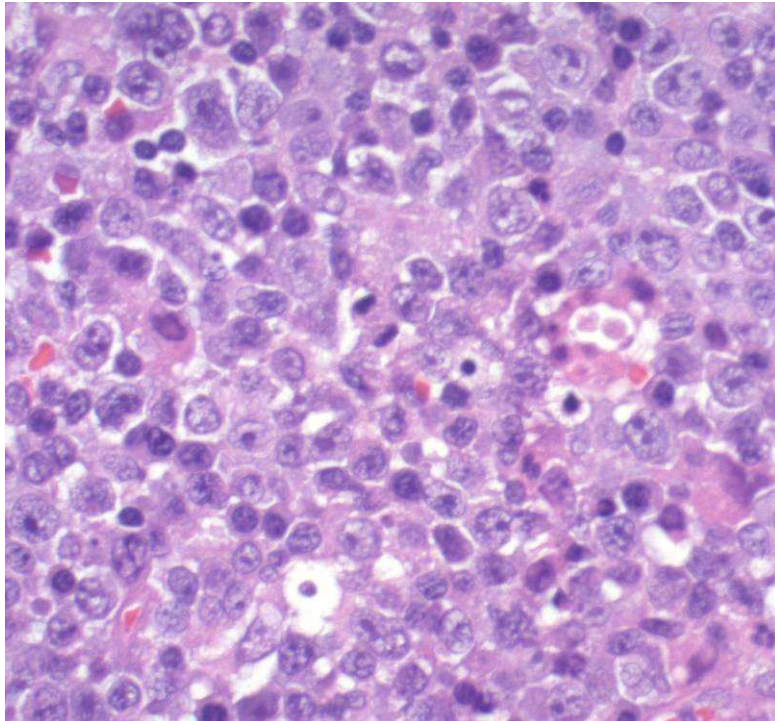
Store B-celler (diffust storcellet B-lymfom)



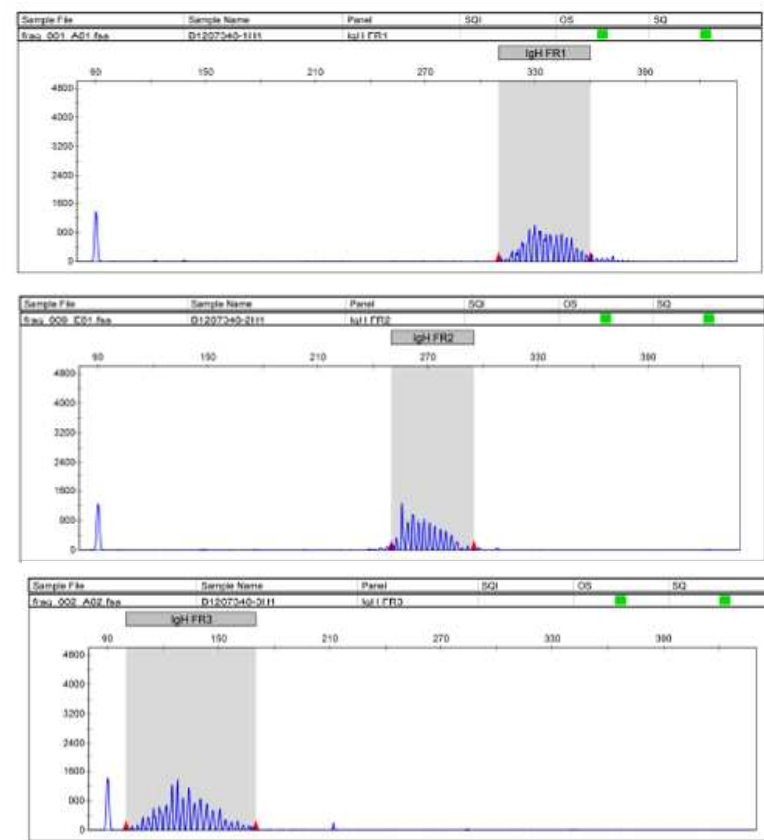
IgH monoklonal (biklonal)



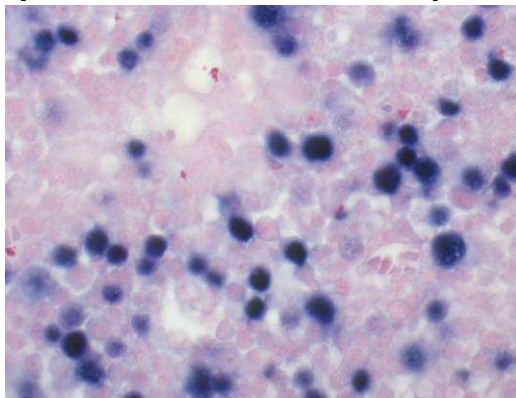
Store B-celler



IgH polyklonal



Epstein-Barr virus (EBER-ISH)



Diagnose: Mononukleose

Differensialdiagnostiske problemer i lymfomdiagnostikk

1. Reaktiv tilstand versus lymfom

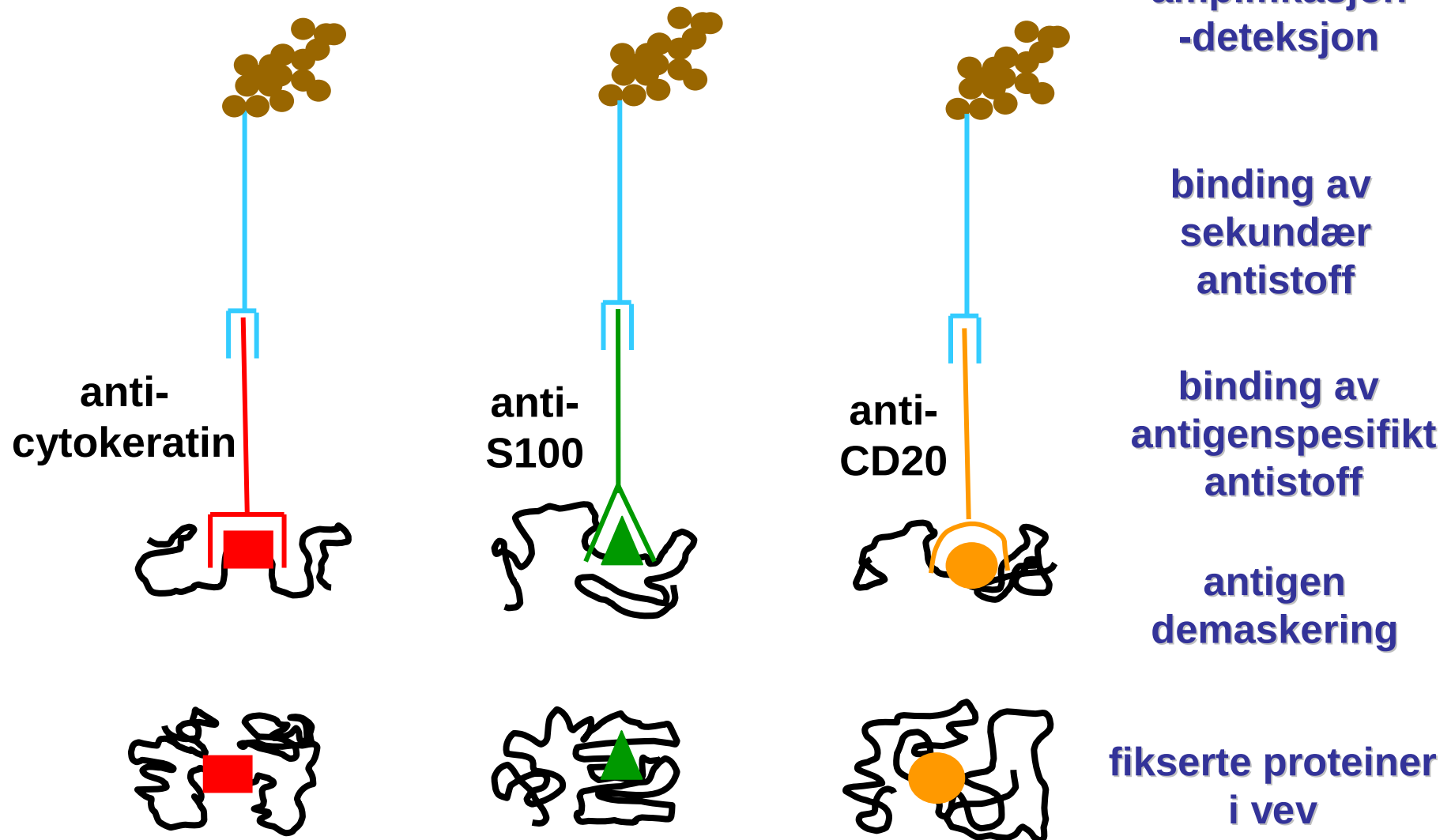
- småcellet lymfoid vev, follikulært lymfoid vev, storcellet lymfoid vev

2. Lymfom versus andre maligne svulster

- småcellet lymfom versus andre småcellete maligne svulster
- storcellet lymfom versus andre storcellete maligne svulster

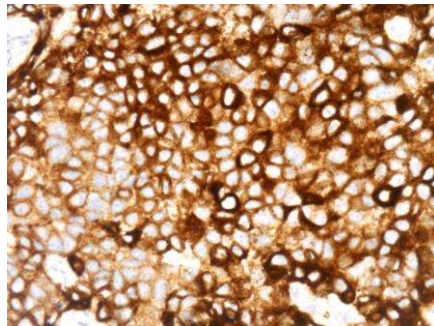
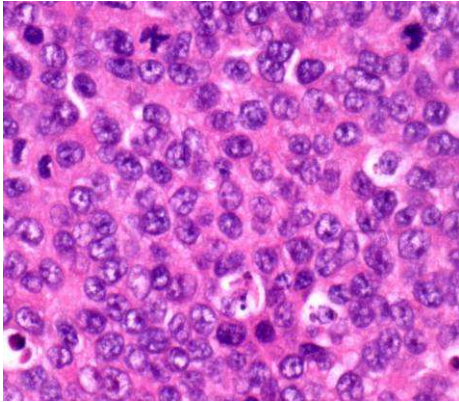
Immunhistokjemi

- påvisning av proteinmolekyler som er spesifikke for ulike celletyper / vevstyper



Lymfeknute med malign tumor

1

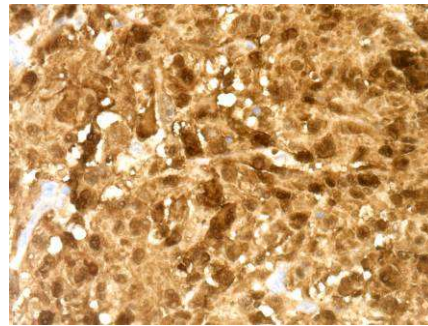
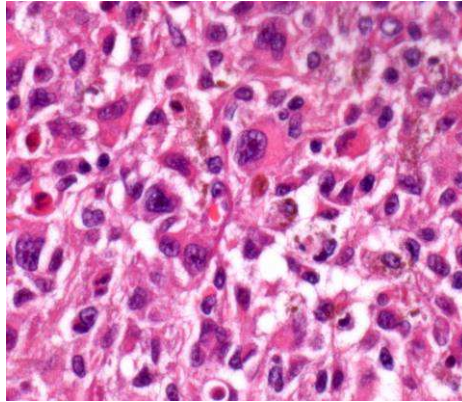


cytokeratin +



Metastase fra
karsinom

2

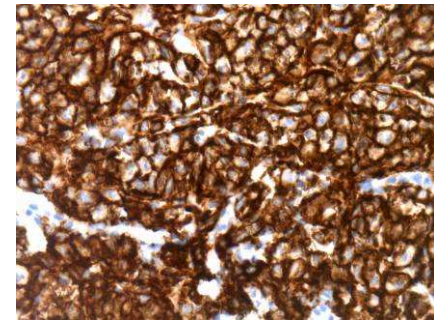
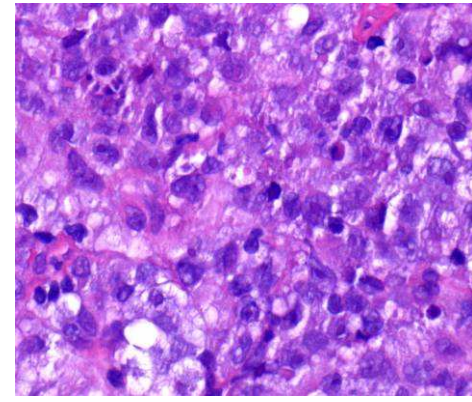


S100 +



Metastase fra
malignt melanom

3



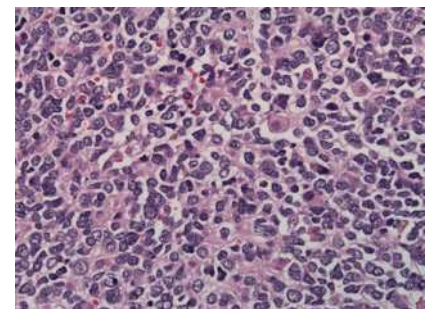
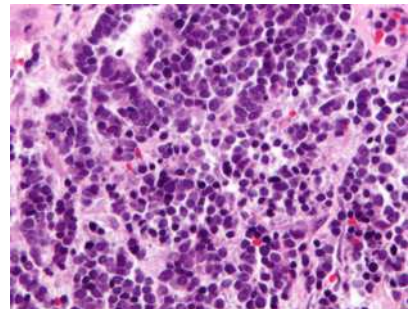
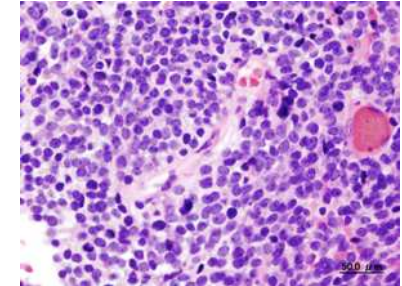
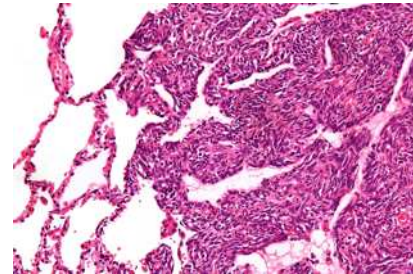
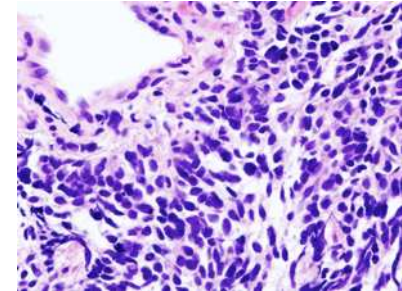
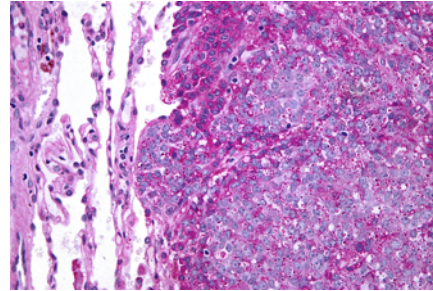
CD20 +



Malignt non-
Hodgkin lymfom

'Small round blue cell tumors'

- lymfom/leukemi
- nevroblastom
- Ewing/PNET
- småcellet karsinom
- synovial sarkom
- Merkelcellekarsinom
- medulloblastom
- retinoblastom
- melanom



* immunhistokjemi essensielt for sikker klassifisering av svulstene

* panel av markører

- CD45, CD56, CD99, cytokeratin, desmin, vimentin, synaptophysin, chromogranin A, NSE

Klassifikasjon av lymfom

Lymfomer klassifiseres etter WHO klassifikasjonen (2000, revidert 2008)

* To hovedgrupper

Hodgkin lymfom (HL)

Non-Hodgkin lymfom (NHL)

HL har en nokså ensartet morfologi og immunfenotype

NHL er 'alle andre'

HL affiserer hovedsakelig lymfeknuter, ofte lokalisert

NHL affiserer oftere vev utenom lymfeknuter / lymfatisk vev

- 40% av NHL er primært ekstranodale

- tarm

- hud

- øvre luftveier

Forholdet NHL:HL = 7:1

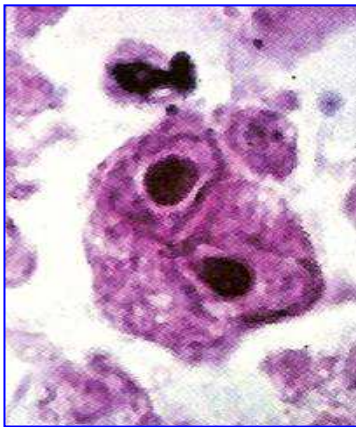
HODGKIN LYMFOM (HL)



- første lymfom beskrevet, tidligere kalt morbus

Hodgkin

- monoklonal neoplasi av B-celler i de fleste tilfelle
(kimsenter B celler)



- de neoplastiske celler er få og spredt ut i en
dominerende bakgrunn av forskjellige
inflammatoriske cellepopulasjoner

WHO KLASSIFIKASJONEN AV HL

- 1. nodulær lymfocyttrik Hodgkin lymfom (NLPHL)**
- 2. klassisk Hodgkin lymfom (CHL)**
 - A. Lymfocyttrik**
 - B. Blandet**
 - C. Nodulær sklerose**
 - D. Lymfocytffattig**

Nodulær lymfocyttrik HL

neoplastisk celle:

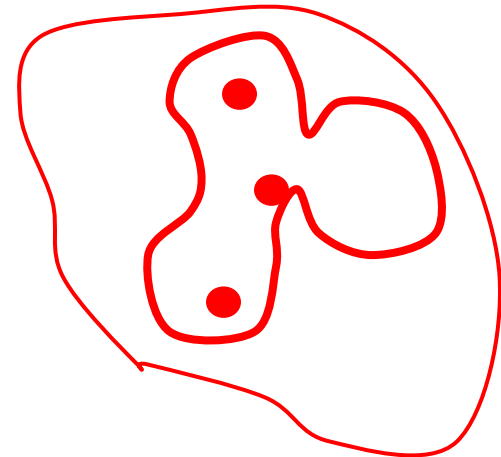
L&H (lymfocytær og histiocyter RS celle)

"popcorn" celle

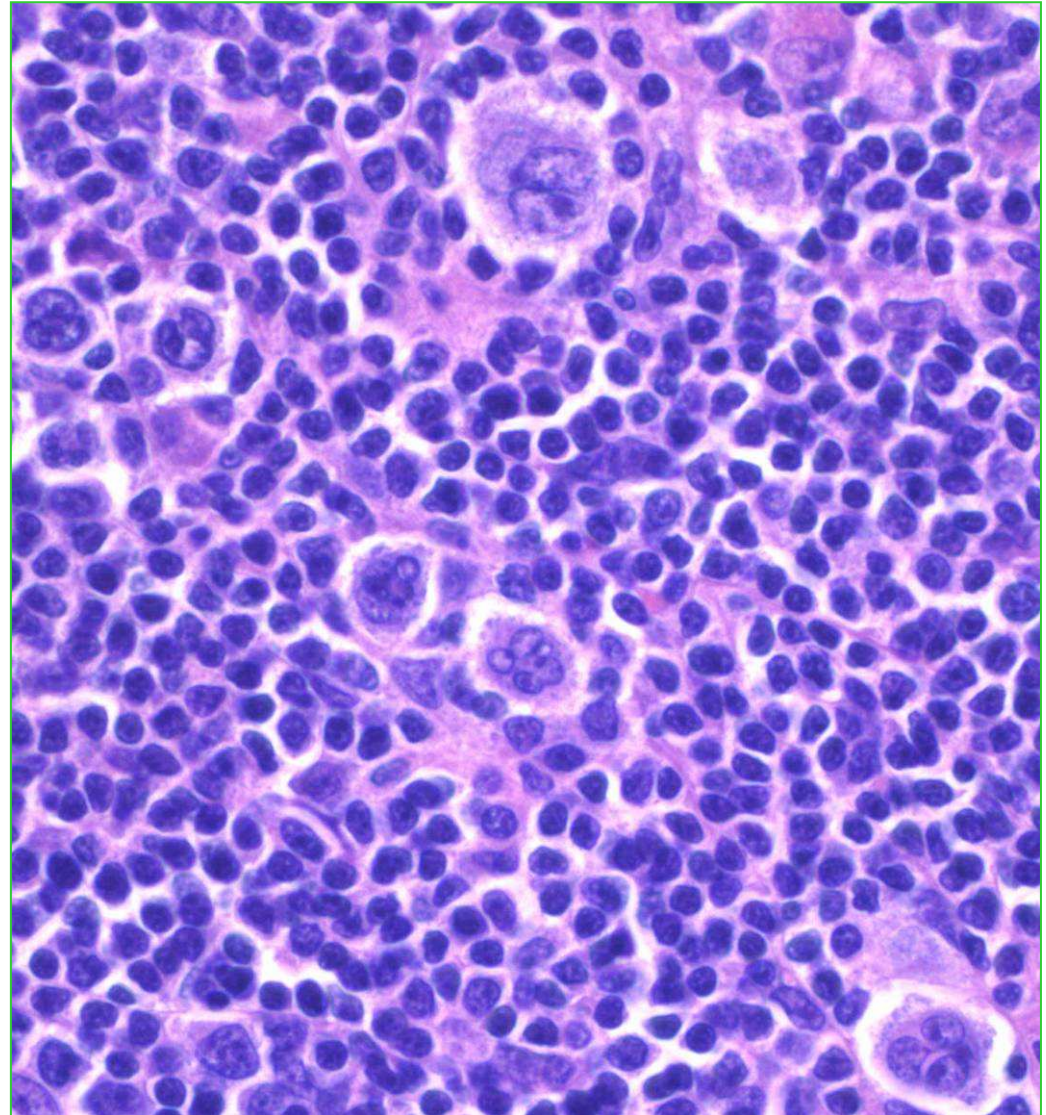
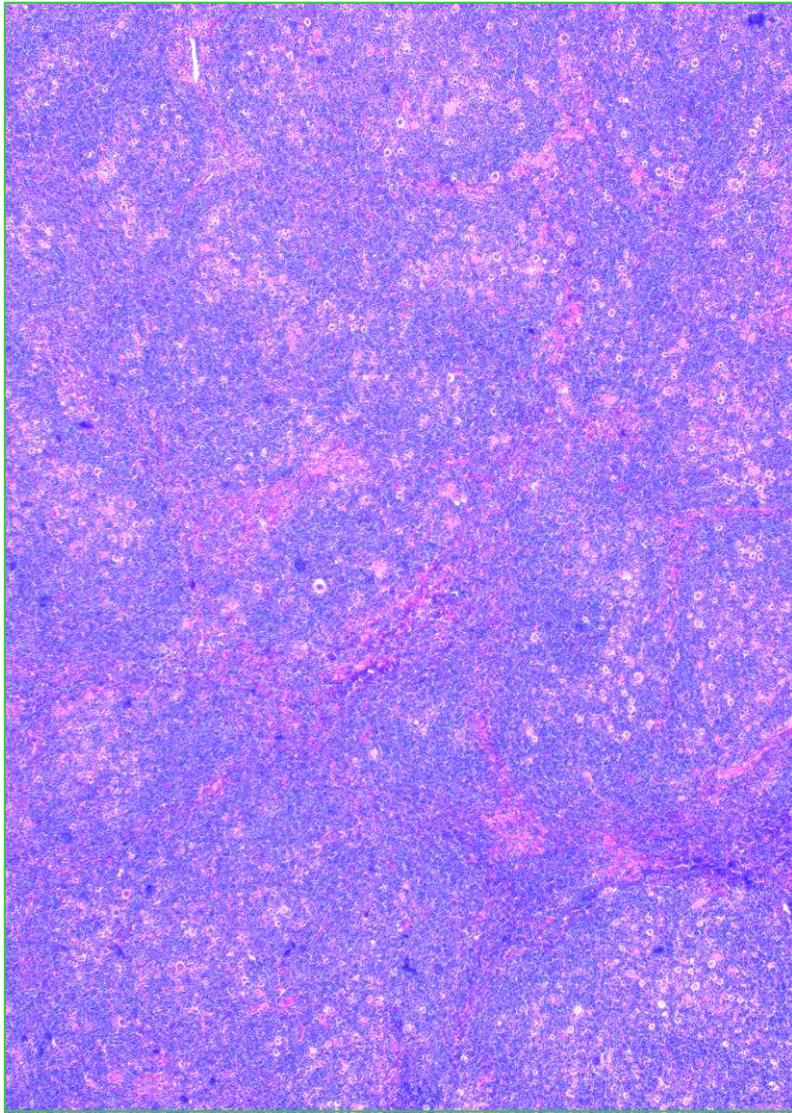
bakgrunnsceller:

lymfocytter

knutet vekst



Nodulær lymfocyttrik HL

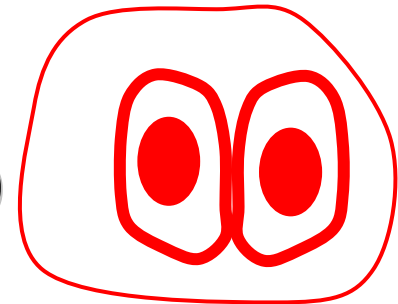


Klassisk HL

neoplastiske celler:

Hodgkin celle (mononukleær)

Reed-Sternberg (RS) celle (multilobær / multinukleær)



bakgrunn:

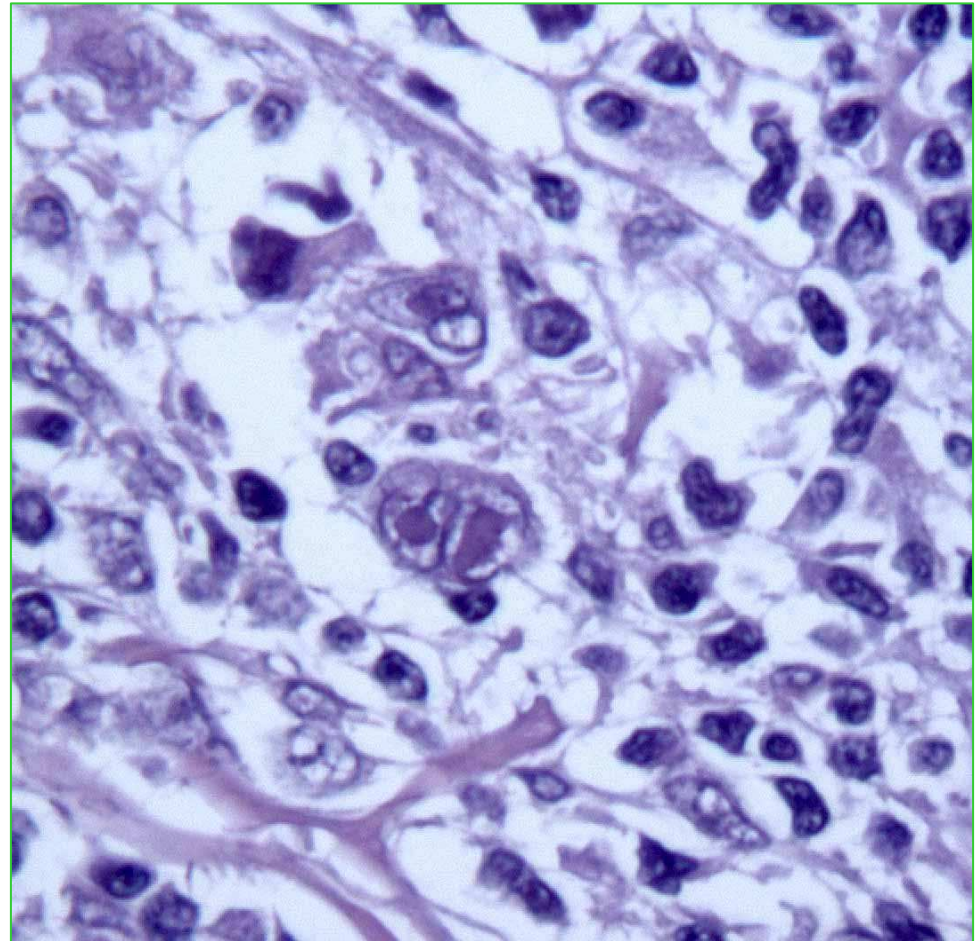
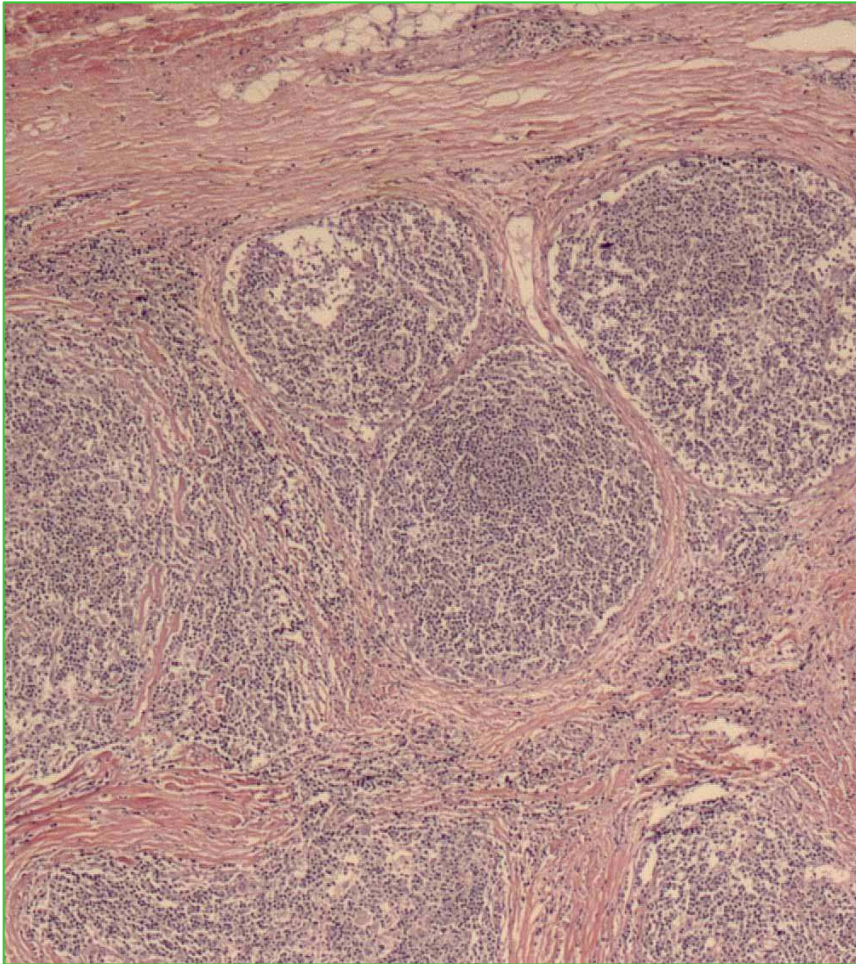
lymfocyttrik type: lymfocytter

blandet type: histiocytter, lymfocytter, plasmaceller, granulocytter

nodulær sklerose: knutet vekst med fibrøse drag,

lymfocytter, histiocytter, granulocytter

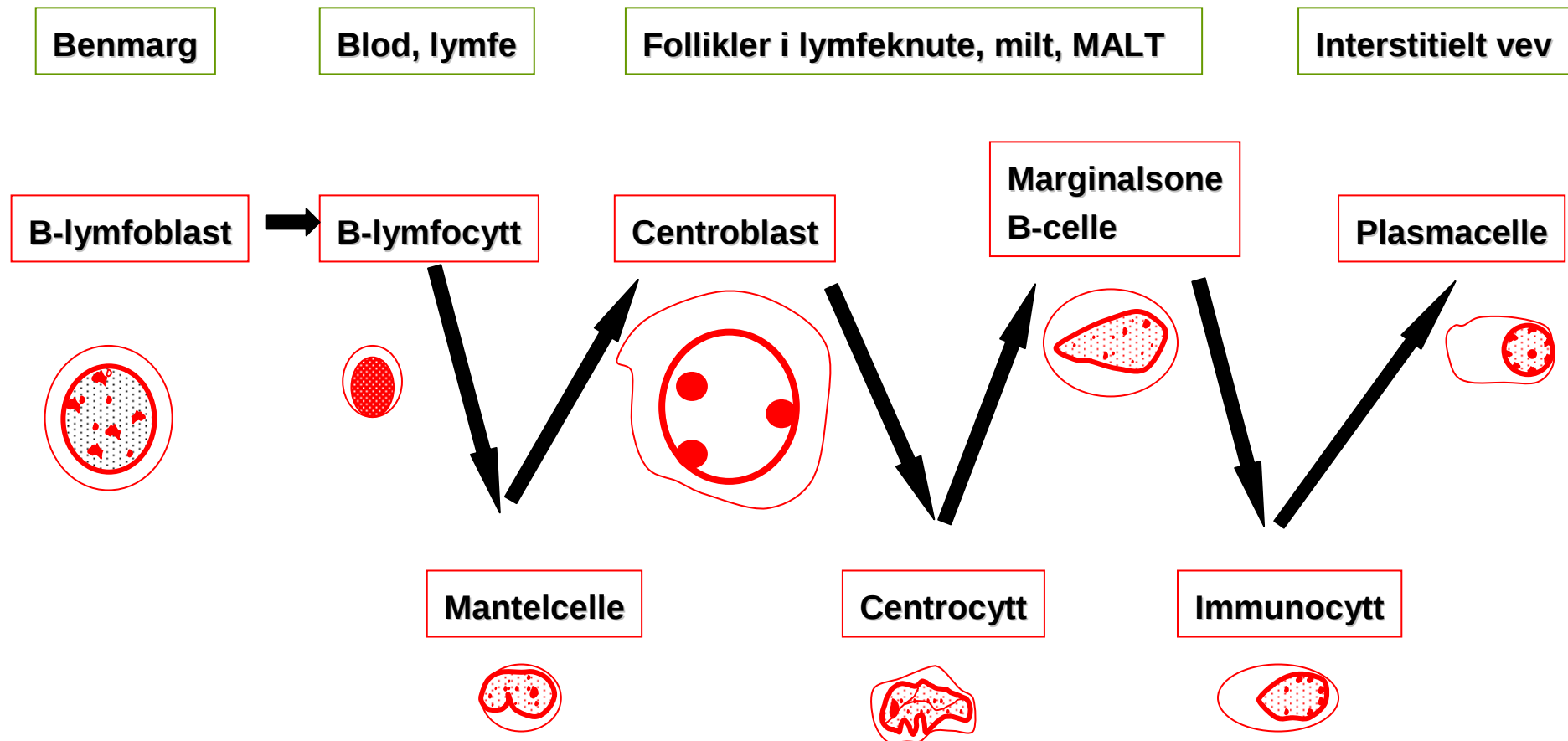
Klassisk HL, nodulær sklerose type



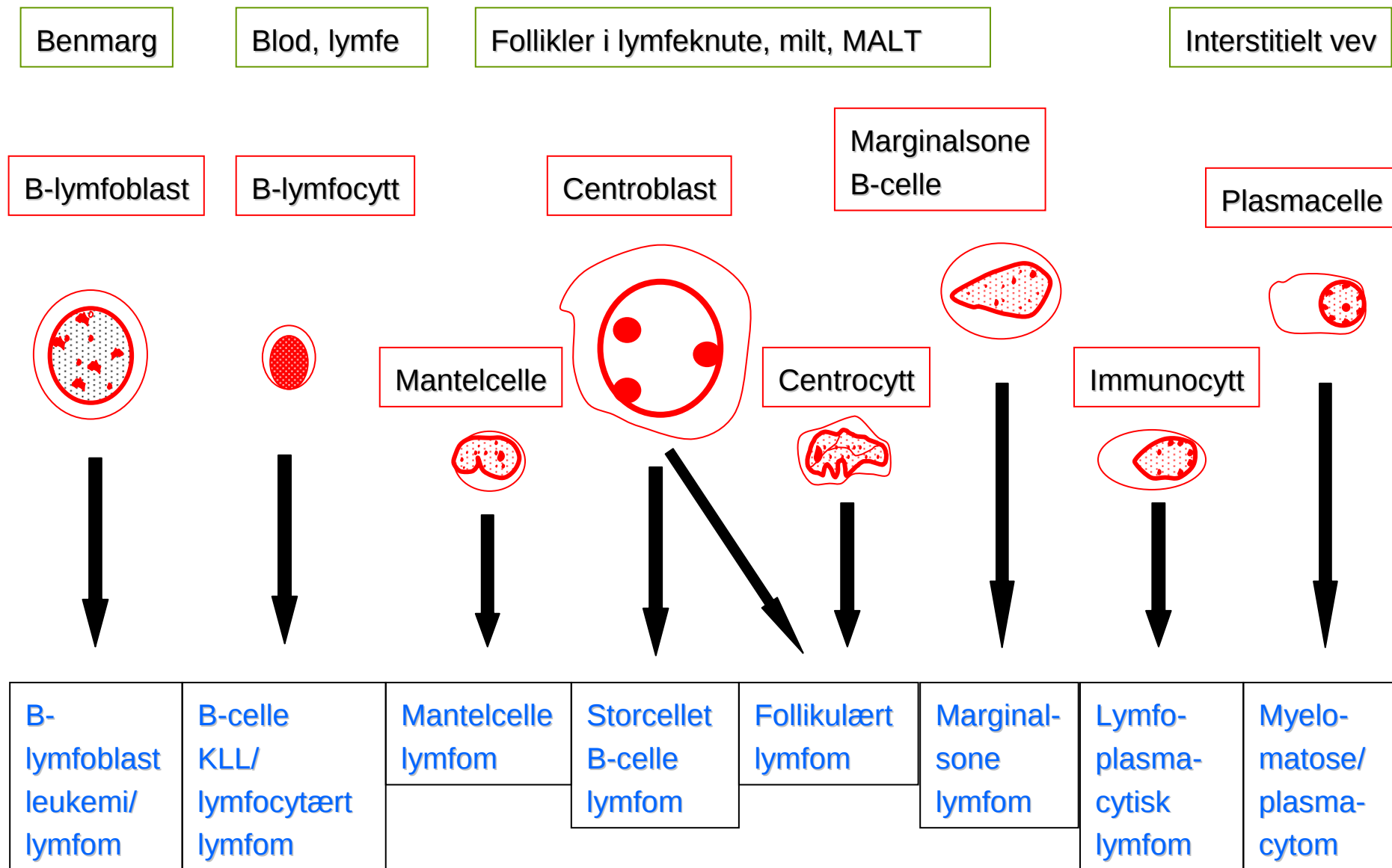
WHO KLASSIFIKASJONEN AV NHL

- mange entiteter
- komplisert diagnostikk basert på flere metoder
- Hovedinndeling
 - B-cellelymfomer (85-90%)
 - prekursor B-celle leukemi/lymfom (B-ALL/LBL)
 - modne B-cellelymfomer
 - T/NK-cellelymfomer (10-15%)
 - prekursor T-celle leukemi/lymfom (T-ALL/LBL)
 - modne T/NK-cellelymfomer

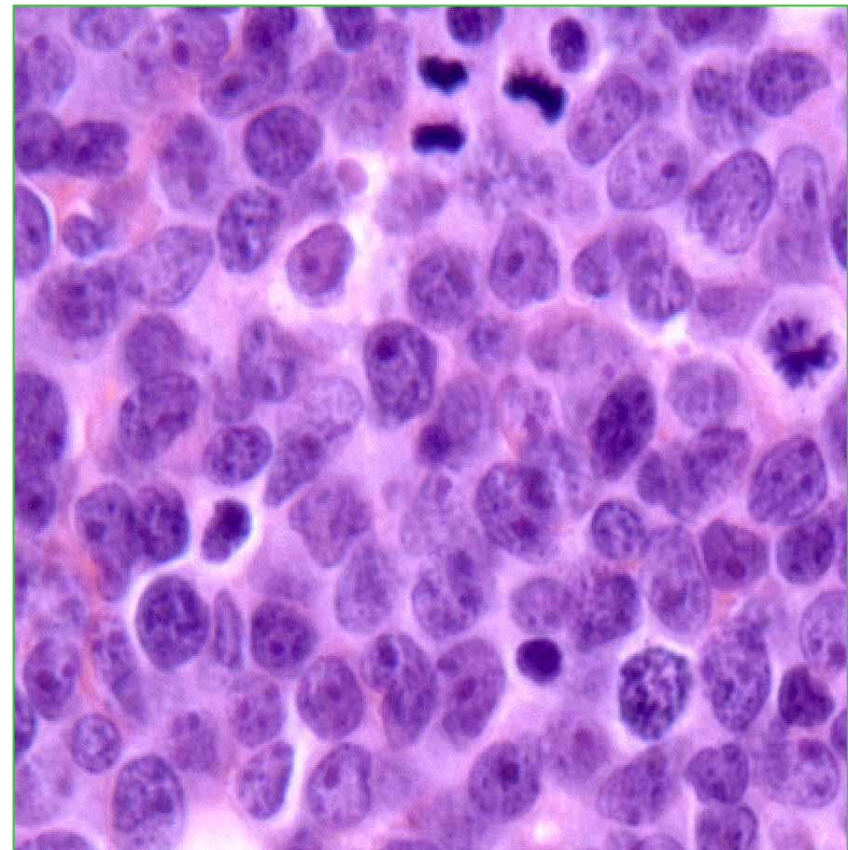
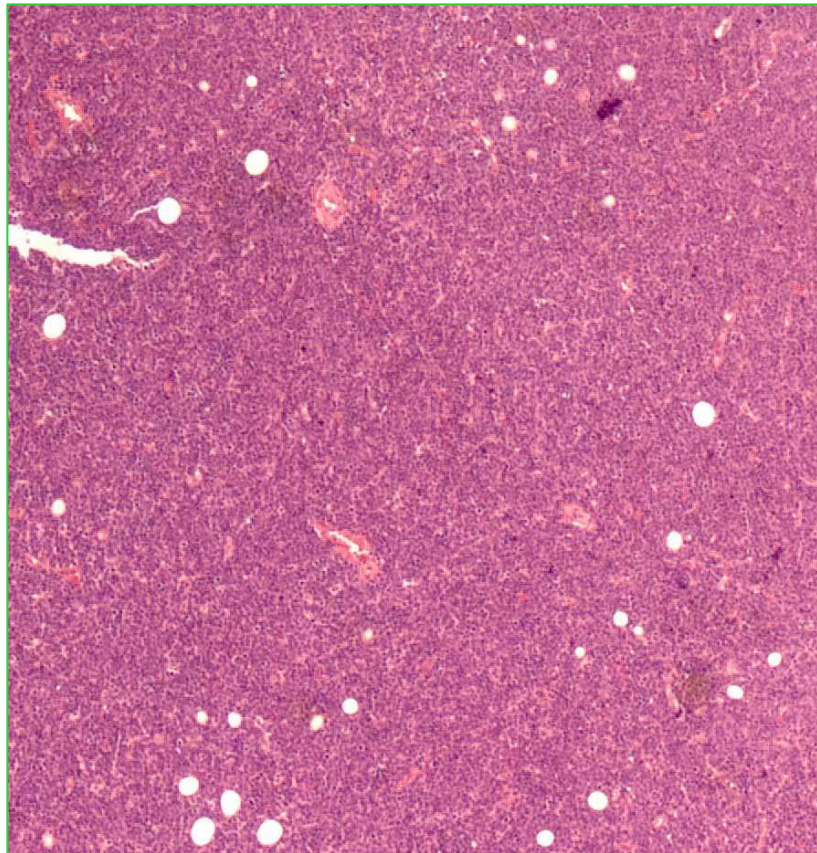
NORMAL B-CELLE DIFFERENSIERING - subpopulasjoner



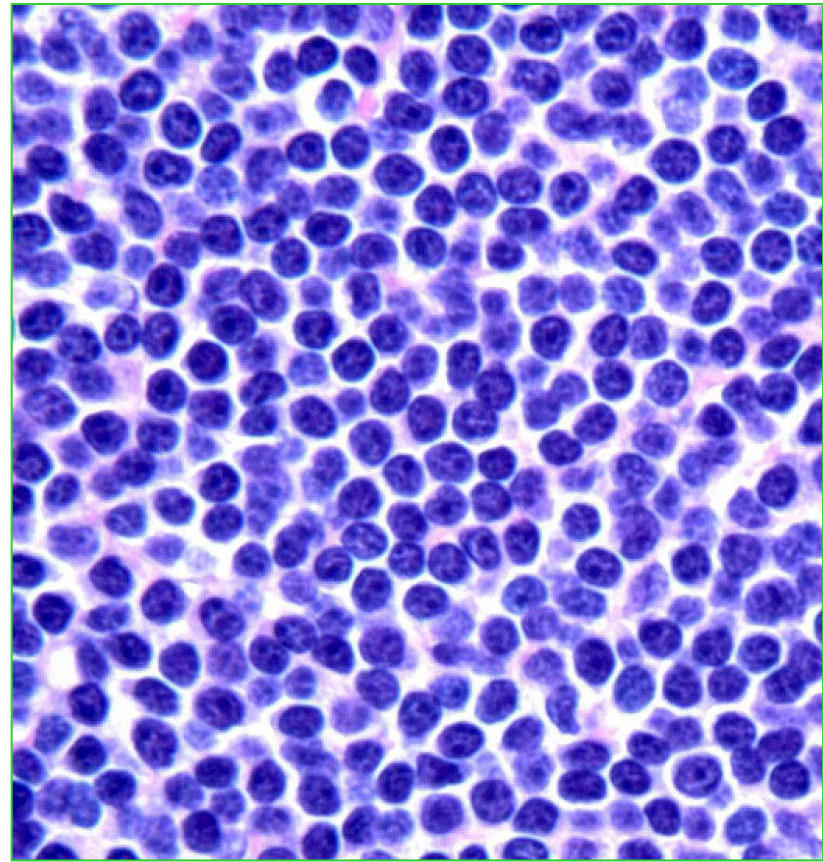
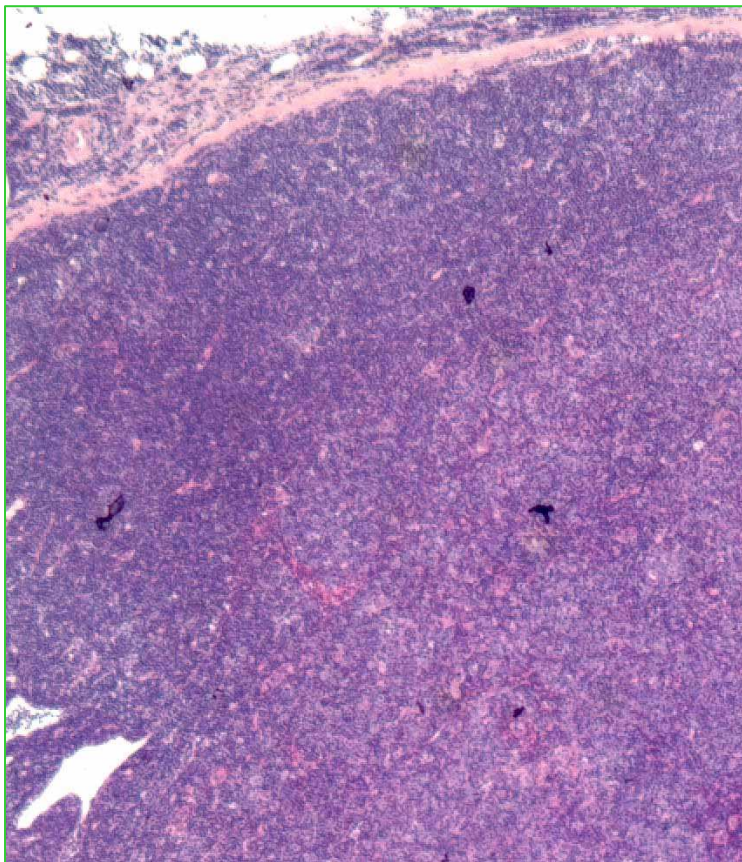
B-CELLE SUBPOPULASJONER - korresponderende lymfomtyper



B-lymfoblast leukemi / lymfom

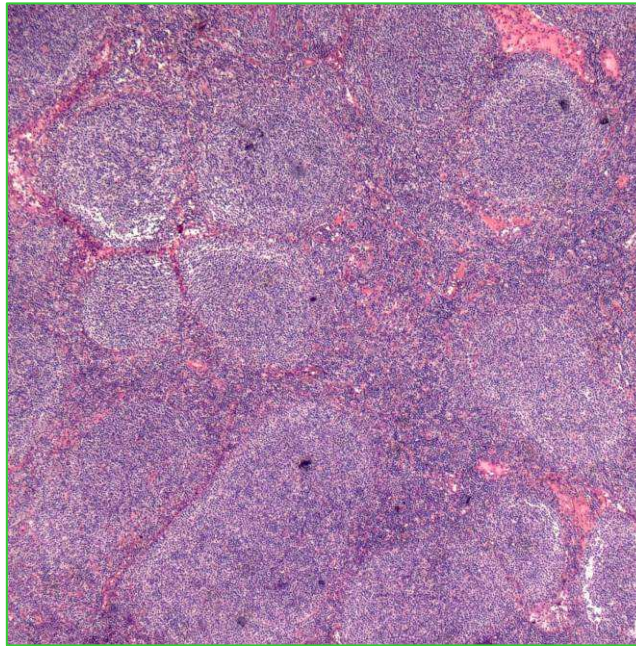
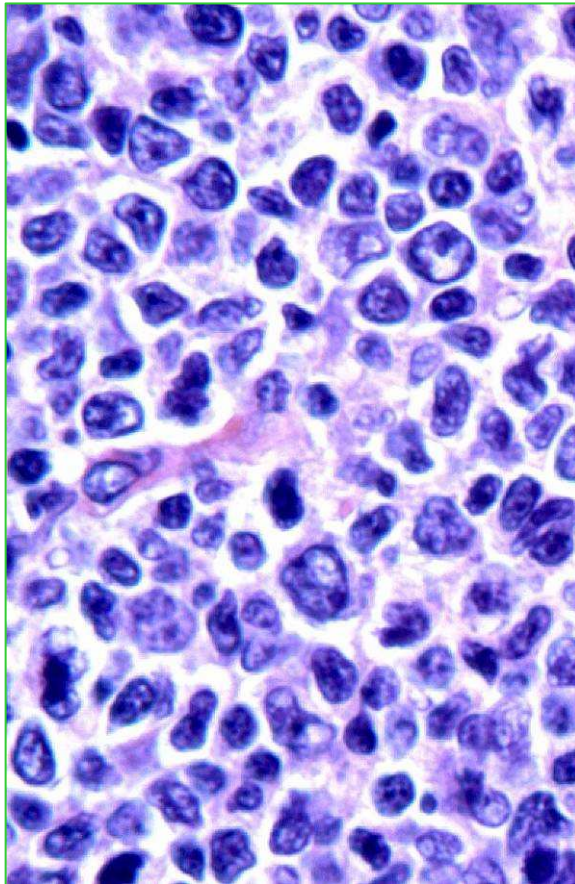


B-celle kronisk lymfatisk leukemi / lymfocytært lymfom

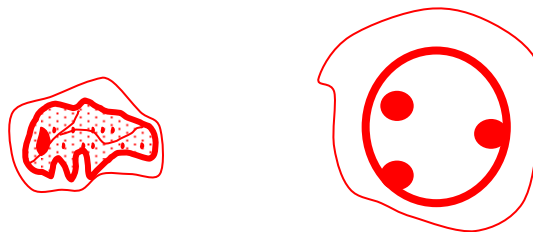
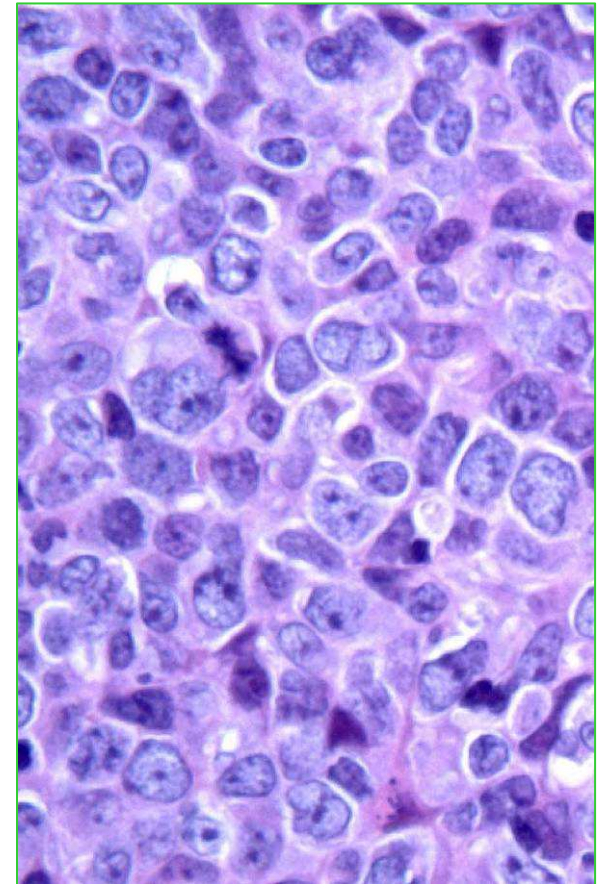


Follikulært lymfom

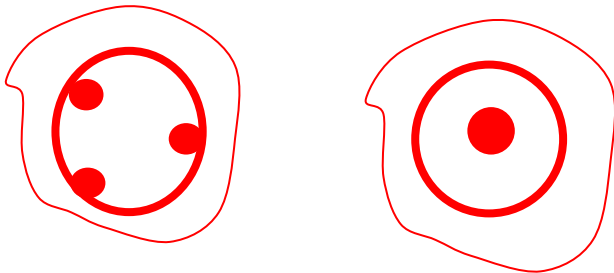
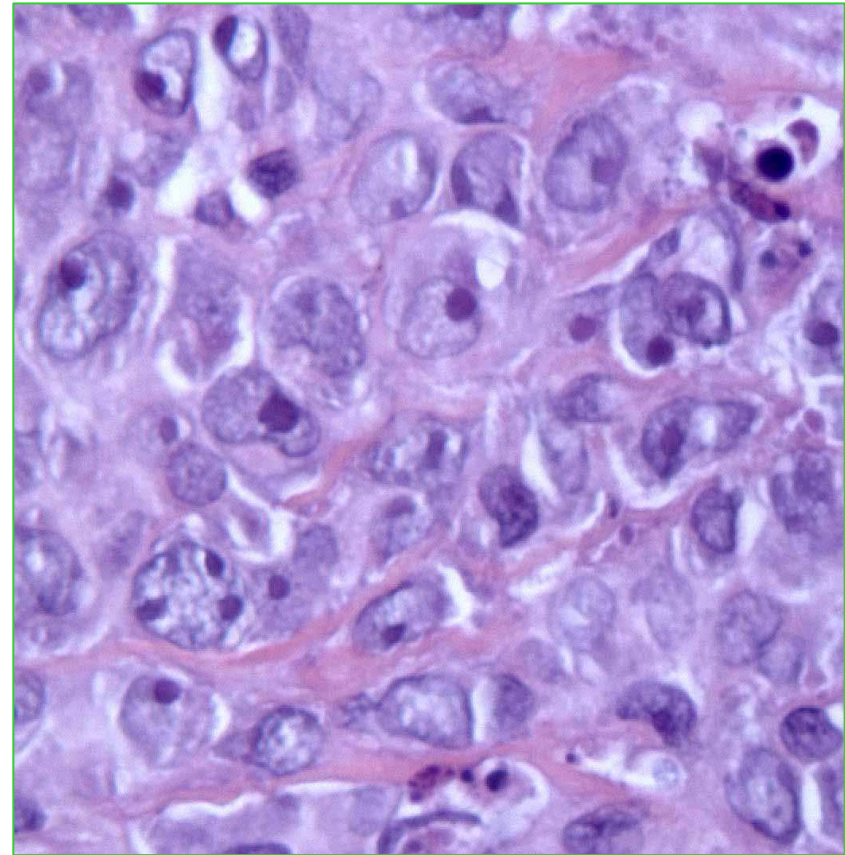
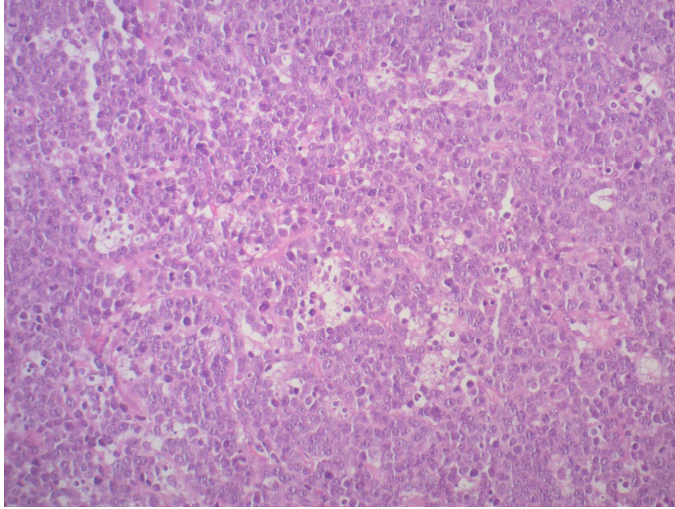
Grad 1-2



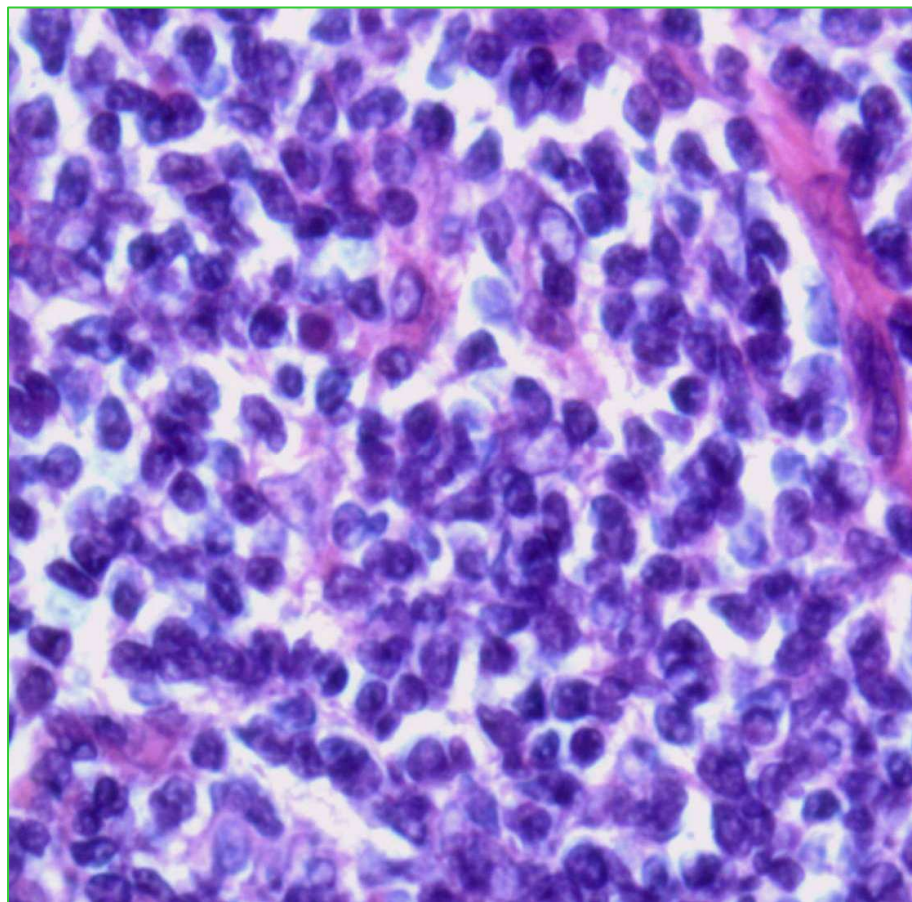
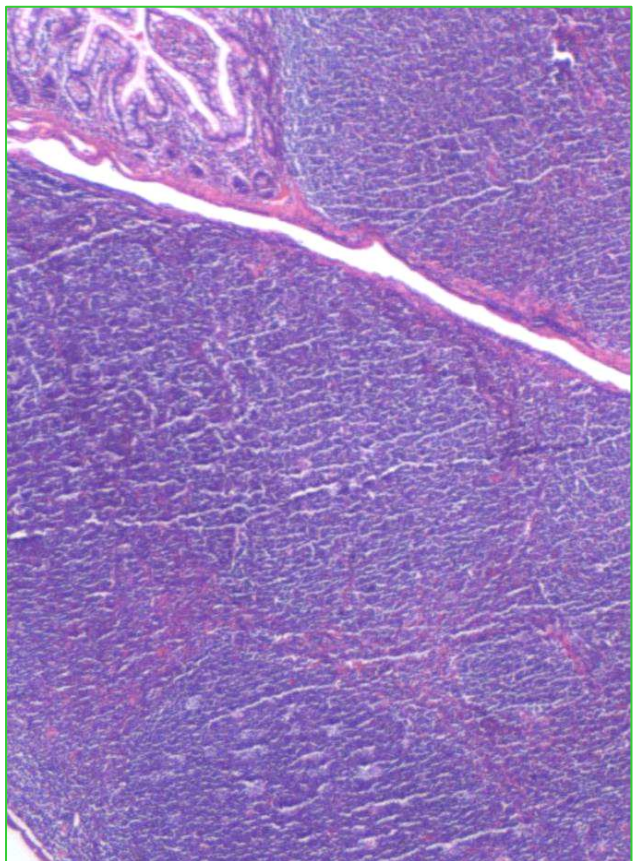
Grad 3



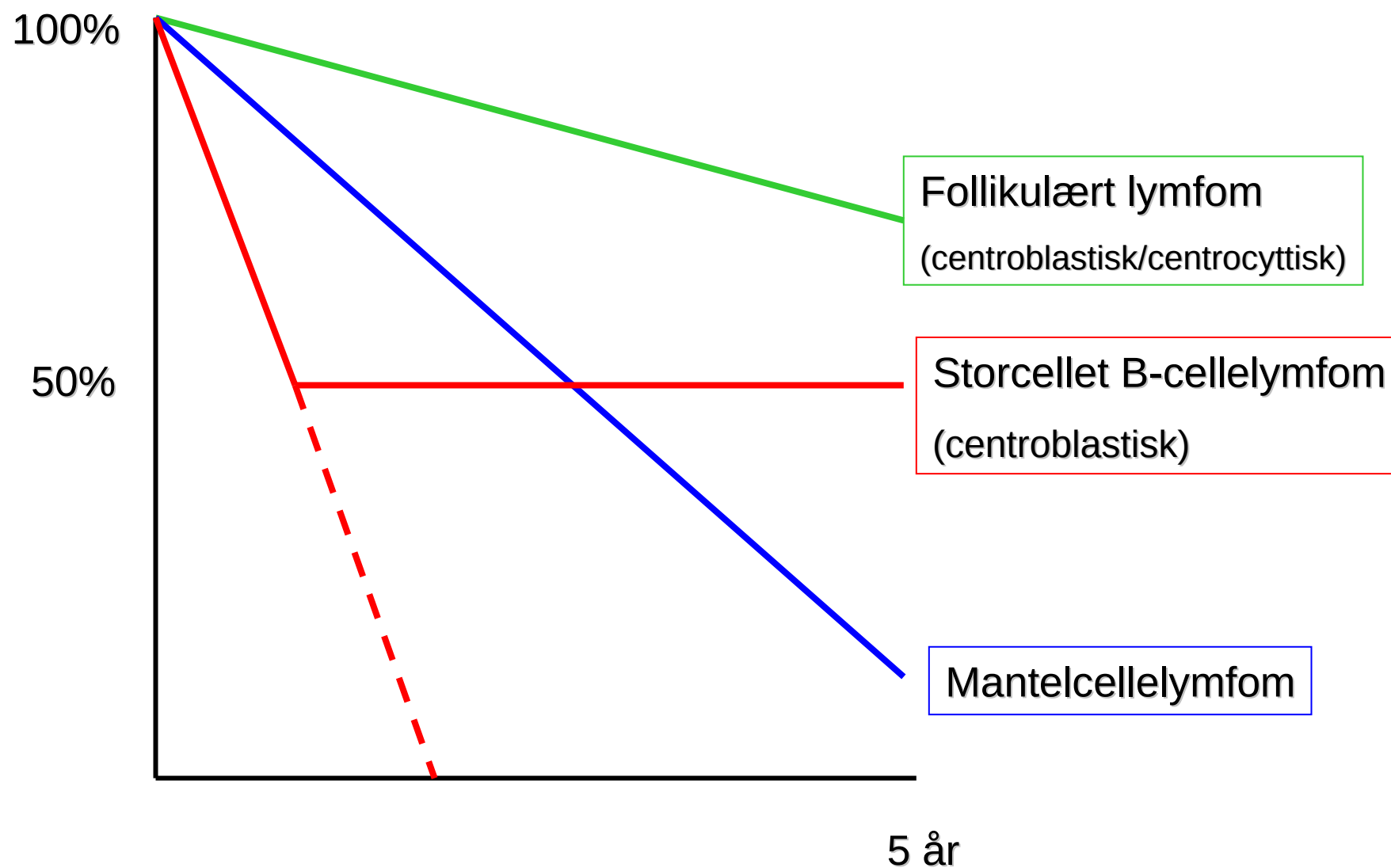
Diffuse storcellet B-cellelymfom



Mantelcellelymfom

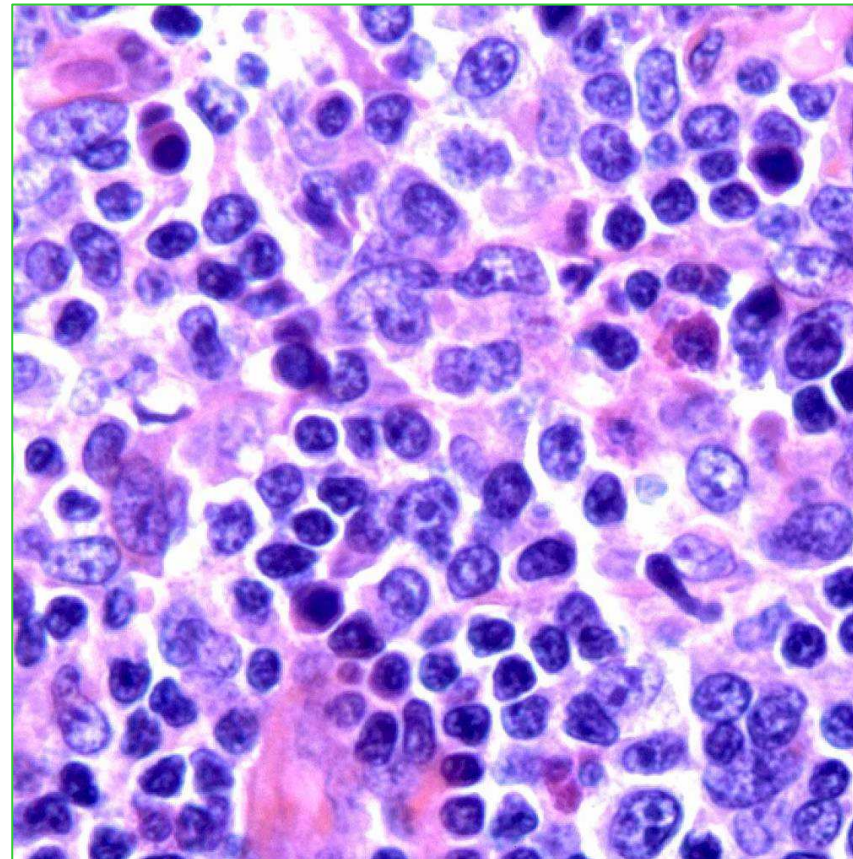
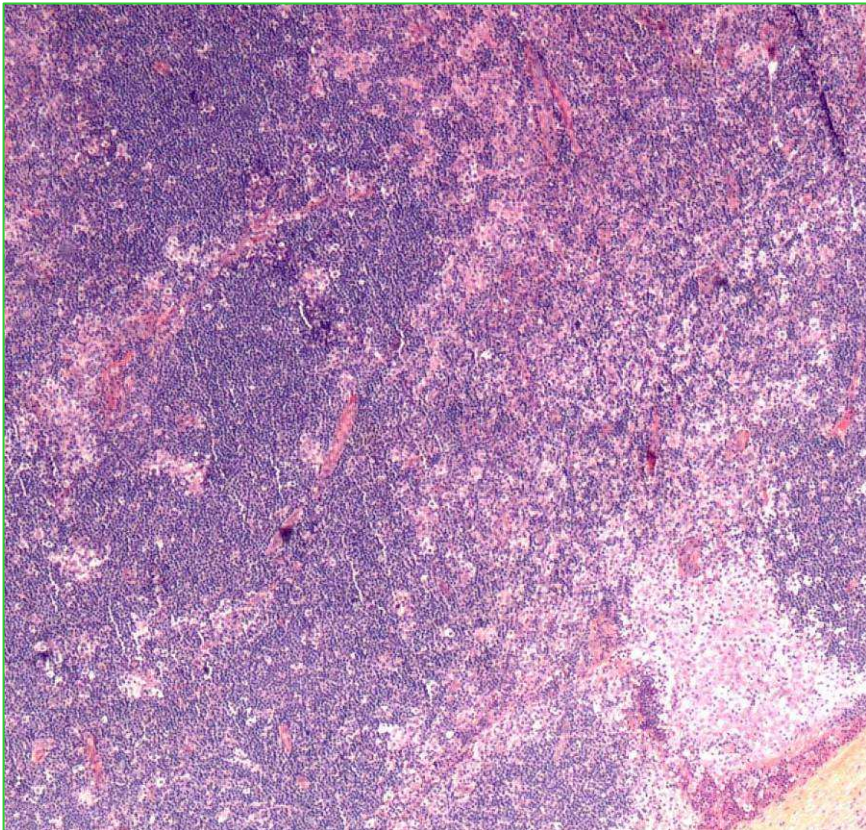


OVERLEVELSE VED FOLLIKELDERIVERTE B-LYMFOMER



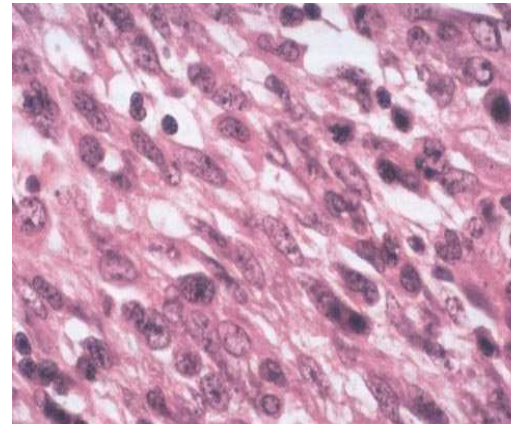
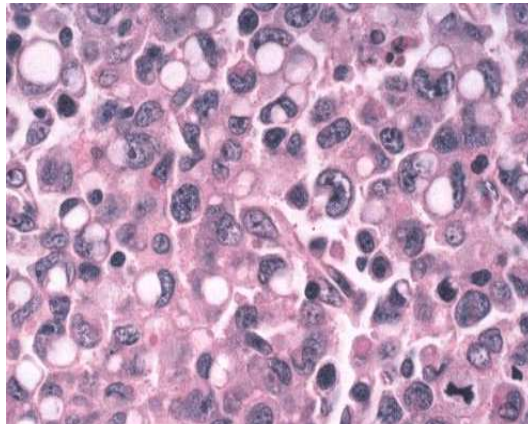
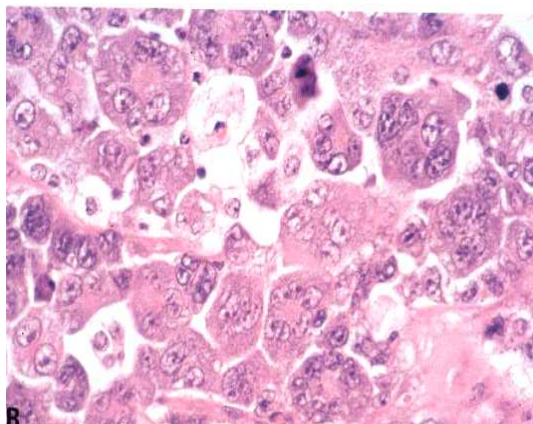
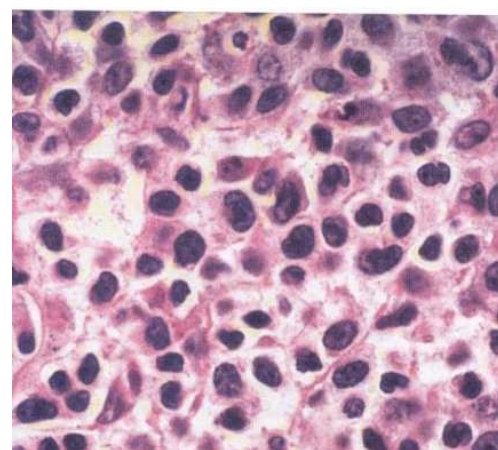
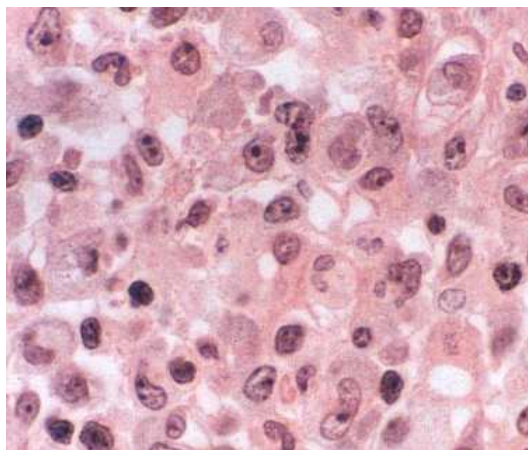
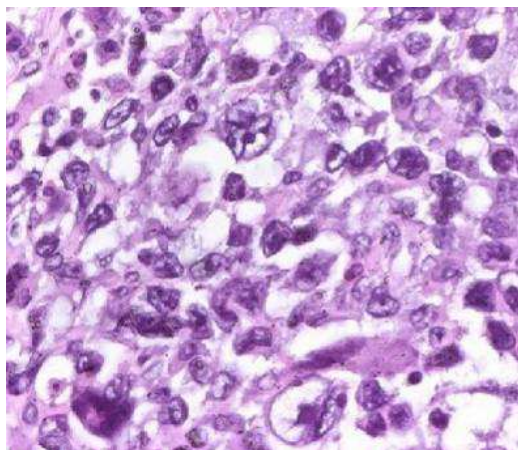
Perifer T-cellelymfom UNS

- vanligste type "modent" T-cellelymfom
- derivert fra perifere T-celler
- pleomorfe tumorceller med varierende bakgrunnspopulasjoner



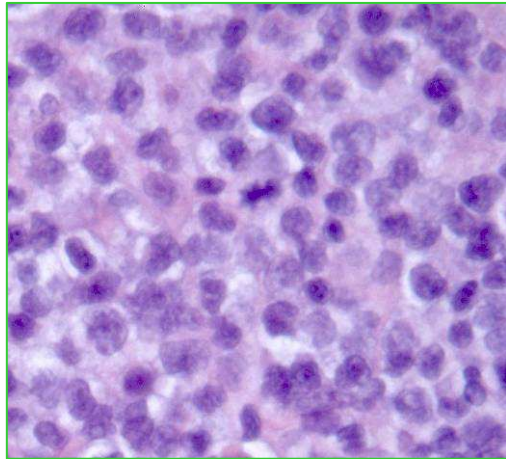
Morfologiens begrensninger i lymfomdiagnostikk

1. Samme lymfomtype kan ha svært forskjellig morfologi

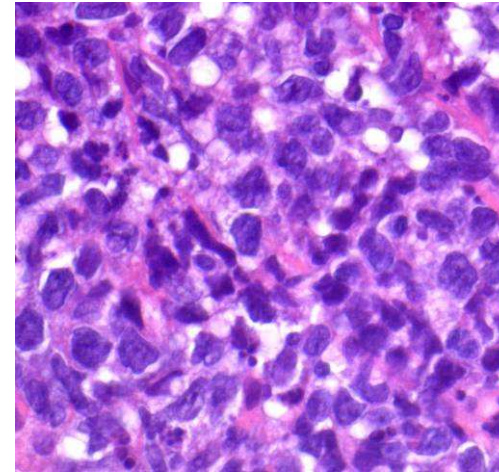


anaplastisk storcellet lymfom ALK+

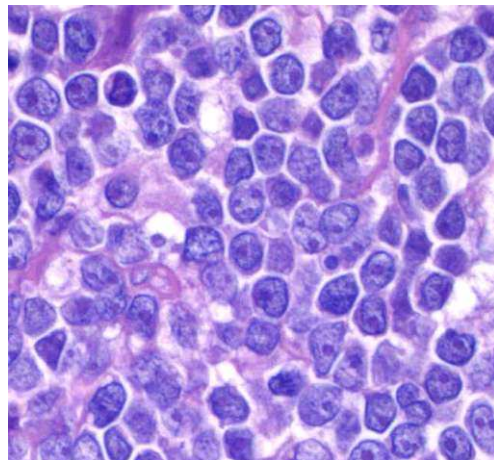
2. Forskjellige lymfomtyper kan ha lik morfologi



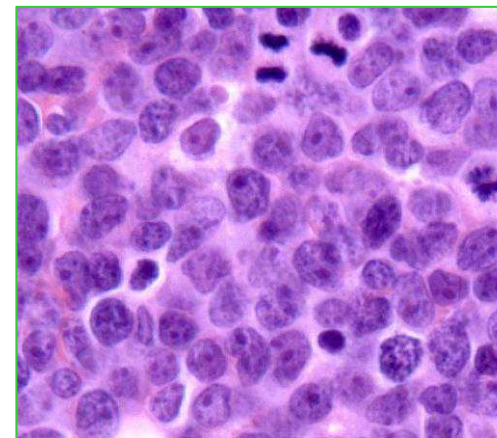
Perifer T-cellelymfom



Diffust storcellet B-cellelymfom



Burkitt lymfom



Lymfoblastlymfom

Tilleggsanalyser i lymfomdiagnostikk

- Informasjon om
 - klonalitet
 - immunfenotype (CD markører)
 - translokasjoner
- Metodene
 - flowcytometri
 - immunfenotype profil
 - B-klonalitet (kappa:lambda ratio)
 - immunhistokjemi
 - immunfenotype
 - translokasjonsrelaterte proteiner
 - molekylærgenetiske metoder
 - klonalitet (T og B)
 - translokasjoner

Immunhistokjemiske paneler i diagnostikk av lymfom

Lymfom klassifiseres i 80-90 subtyper med forskjellig biologi og klinikk

Noen entiteter er definert ved en enkelt markør, men de fleste defineres med et sett av markører

Standard immunohistokjemiske paneler for førstegangsdagnoser

Småcellet B-celle lymfom:

CD20, CD3, CD79a, PAX5, CD138, CD10, BCL6, BCL2, CD5, CD21, CD23, cyclinD1, SOX-11, IgK, IgL, Ki67

Storcellet B-celle lymfom / Burkitt lymfom

CD20, CD79a, CD3, CD5, PAX5, MUM1, BCL6, BCL2, CD10, CD30, EBV (ISH), FOXP1, GCET1, LMO2, Ki67

Plasmacelle neoplasi:

CD20, CD3, CD79a, PAX5, CD138, IgK, IgL, IgM, IgG, IgA, cyclinD1, CD56

T-/NK- celle neoplasi:

CD3, CD20, CD21, CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, TIA1, granzymeB, PD1, TCL1, CD56, CD57, EBV (ISH), CD30, ALK

Hodgkin lymfom:

Klassisk: CD20, CD3, PAX5, CD15, CD30, CD45

Nodulært lymfocyttrikt: CD45, CD20, BOB1, OCT2, PAX5, CD3, CD15, CD30, CD57, CD21

Blast proliferasjoner:

CD45, CD34, MPO, PAX5, CD3, TdT, Ki67

Myeloid dysplasi og myeloid neoplasi:

Hemoglobin, CD61 eller faktor 8, MPO, CD34

Legeforeningen.no : Norsk lymfomgruppe - Windows Internet Explorer

http://www.legeforeningen.no/lymfomgruppen

Fil Rediger Vis Favoritter Verktøy Hjelp

Favoritter Gratis Hotmail Web Slice-galleri

Legeforeningen.no : Norsk lymfomgruppe

Min side Legeforeningen.no Tidsskriftet.no Legejobber.no Underforeninger

Norsk lymfomgruppe Lenker

Norsk lymfomgruppe

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer

Veileder for primære cutane T-celle lymfom

Studier

Diverse skjemaer

Kongresser

Medlemmer i norsk lymfomgruppe

Velkommen

14.04.2010 Denne hjemmesiden er først og fremst ment å dekke informasjonsbehov for norske leger som behandler pasienter med malignt lymfom. Vi vil således legge ut norske behandlingsprogrammer for utredning og behandling, aktuelle kliniske protokoller som norske sentre deltar i samt nyttige linker til andre informasjonsdatabaser.

Tips en kollega
Skriv ut

Norsk lymfomgruppe

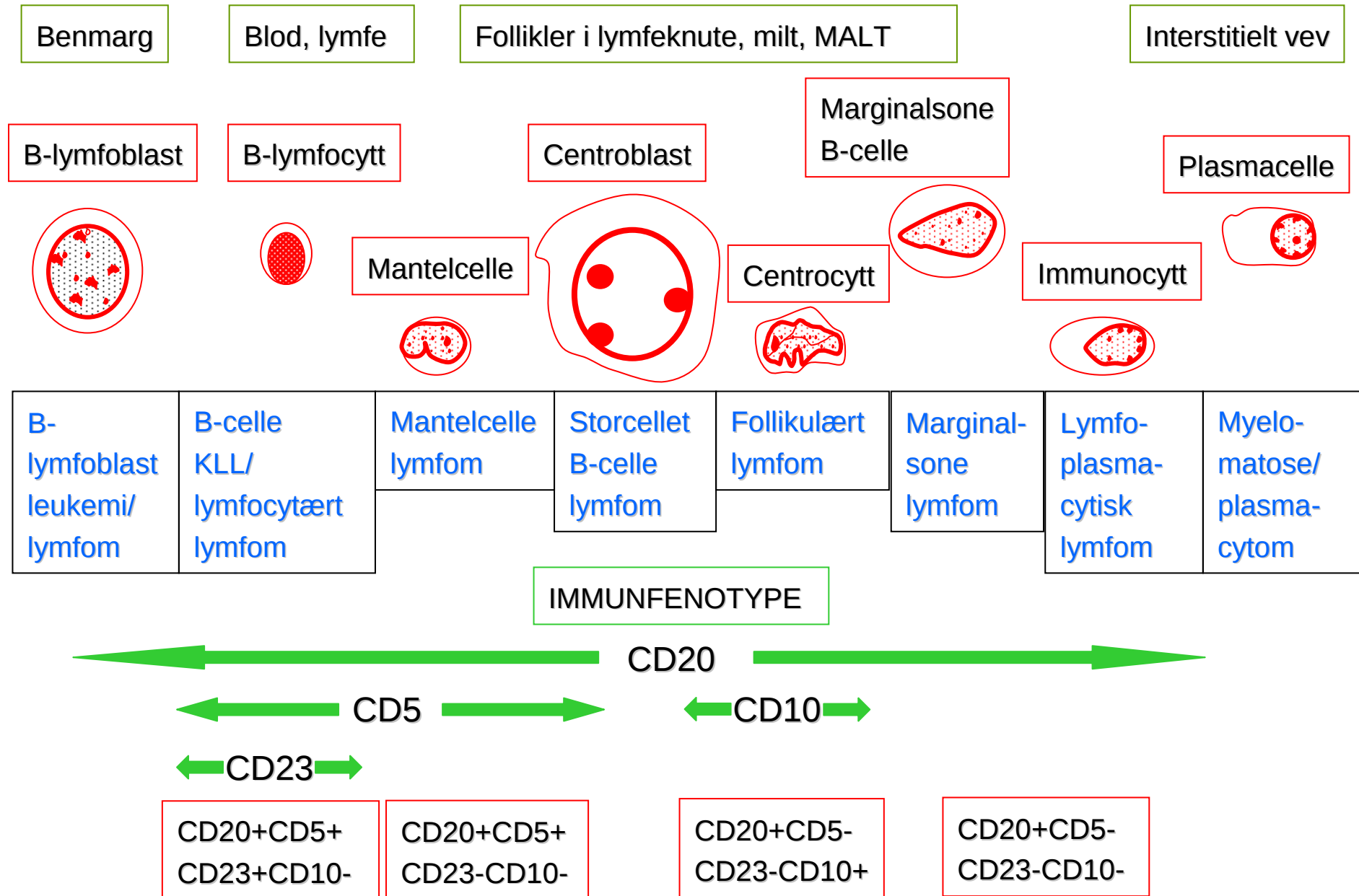
Nettansvarlig: [Martin Maisenhölder](#)

6.3 Histopatologisk diagnose

Det er utarbeidet detaljerte nasjonale retningslinjer for hematopatologisk diagnostikk (se vedlegg 21.2).

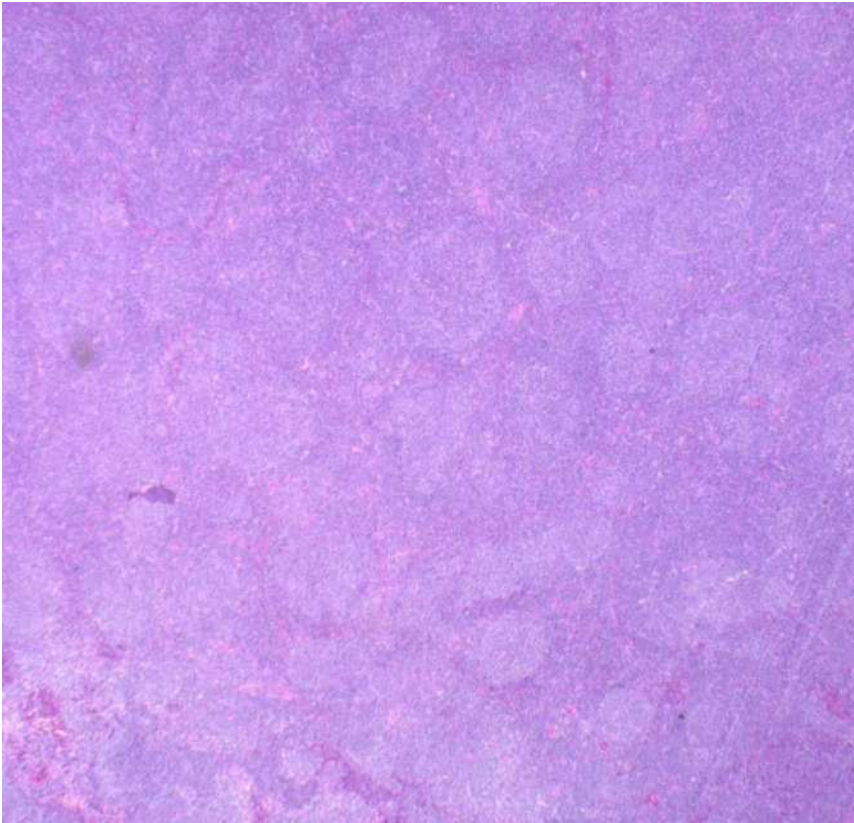
Den nye WHO-klassifikasjonen bruker multiple parametere for å klassifisere lymfomer. Ettersom lymfompatologi kan være krevende, bør det diagnostiske biopsimaterialet revideres ved eller sendes til et patologilaboratorium som kan utføre nødvendige tilleggsundersøkelser (immunhistokjemi, genotyping med tanke på klonalitet, in situ hybridisering for bestemte translokasjoner er Epstein Barr virus infeksjon) slik at en sikker diagnose kan stilles. Patologen er ansvarlig for å bruke de undersøkelser som er nødvendig for å stille en sikker diagnose basert på WHOklassifikasjonen. Bruk av tilleggsundersøkelser er avhengig av lymfomtype.

B-CELLE SUBPOP. OG LYMFOM SUBTYPER - korresponderende fenotyper



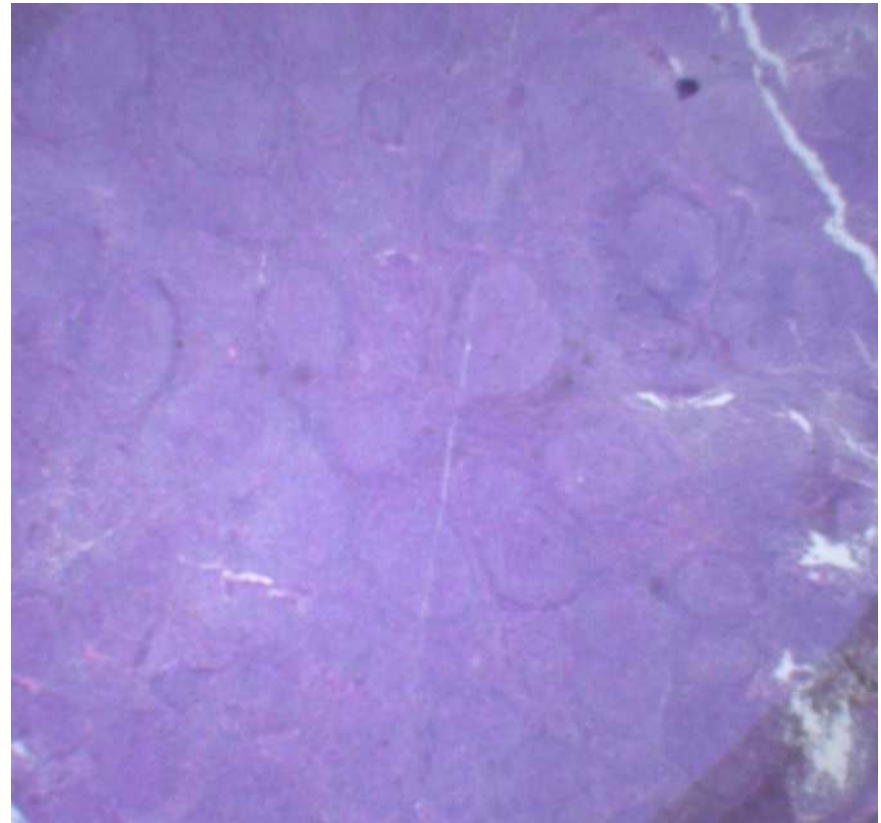
Immunfenotype bestemmer lymfomtype

Lymfom 1



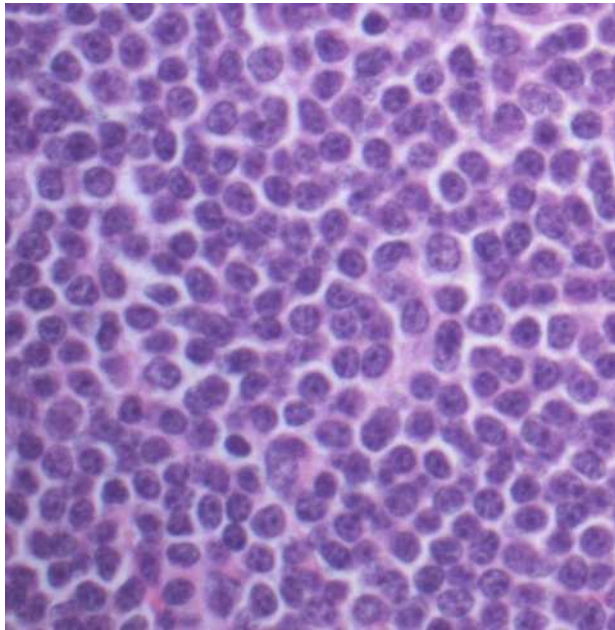
Follikulær arkitektur

Lymfom 2



Follikulær arkitektur

Lymfom 1



Små runde celler, få blaster

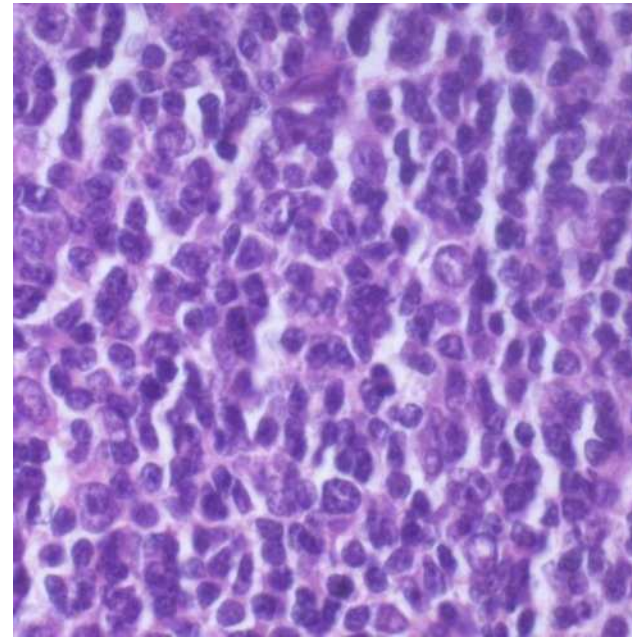
Immunfenotype

CD20+ CD5+ CD23+ CD10-



Kronisk lymfatisk leukemi

Lymfom 2



Små kantete celler, noen blaster

Immunfenotype

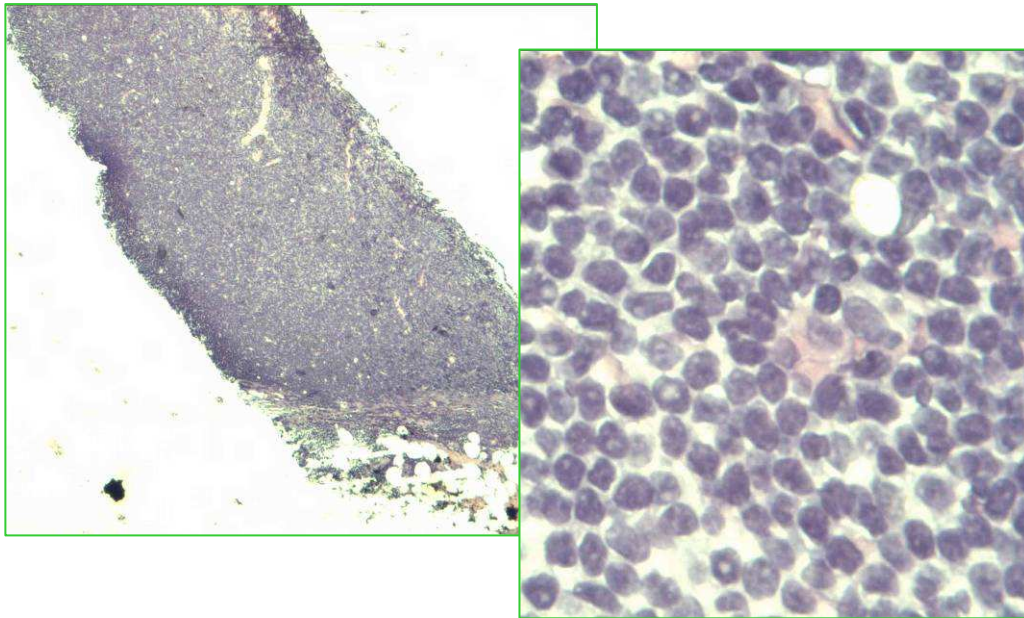
CD20+CD5-CD23-CD10+



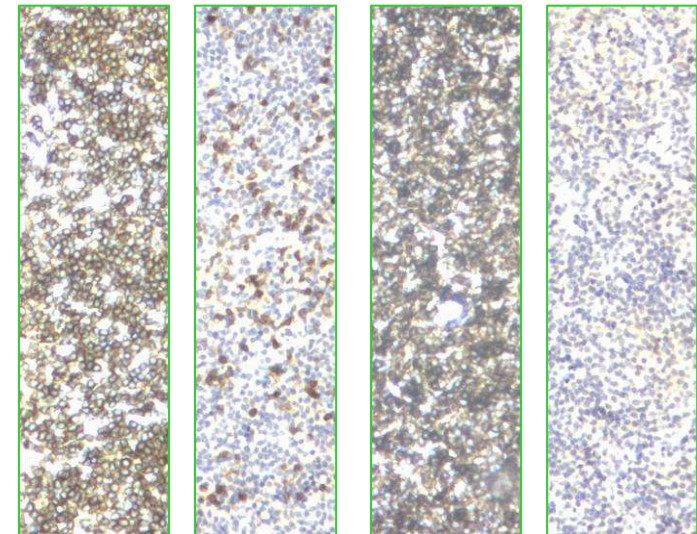
Follikulært lymfom

Klonalitetsanalyser muliggjør lymfomdiagnose på sparsomt materiale

Nålebiopsi - histologi



Immunhistokjemi



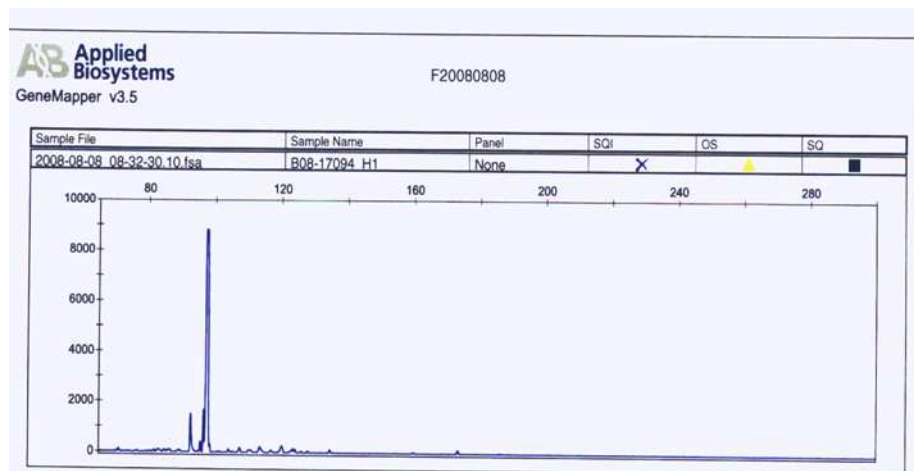
CD20

CD3

CD5

CD23

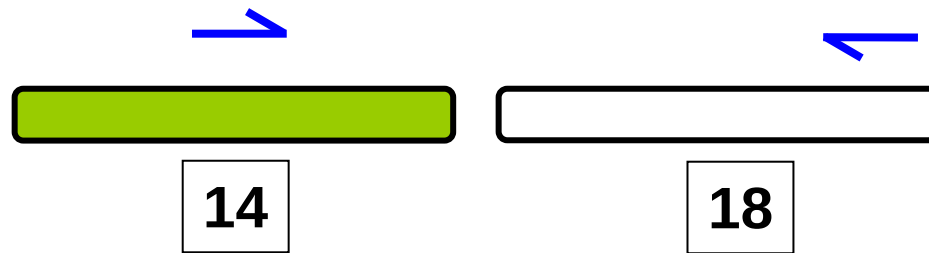
PCR: IgH monoklonal



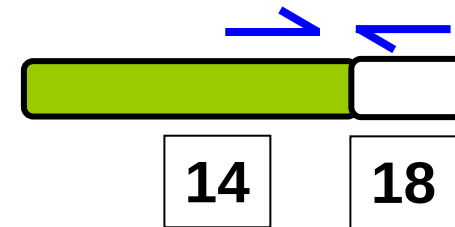
**B-cellelymfom
(småcellet lymfocytært)**

Påvisning av spesifikk translokasjon med PCR

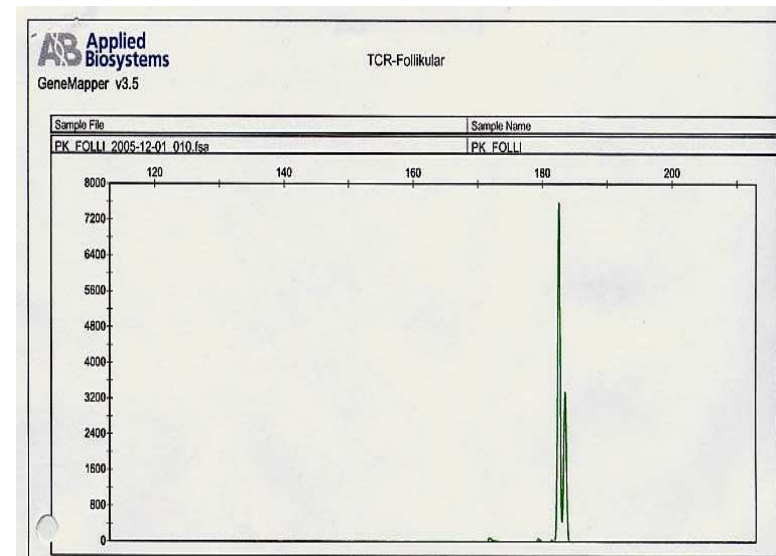
Eksempel med follikulært lymfom $t(14;18)$



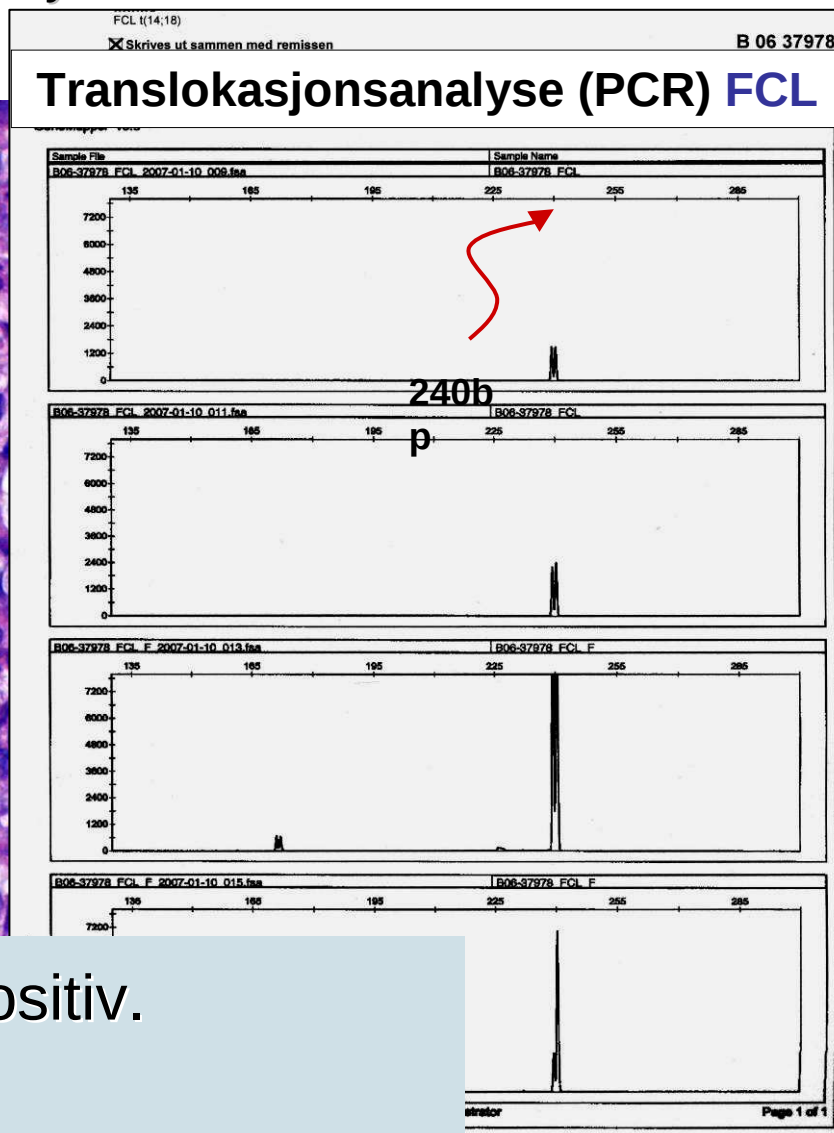
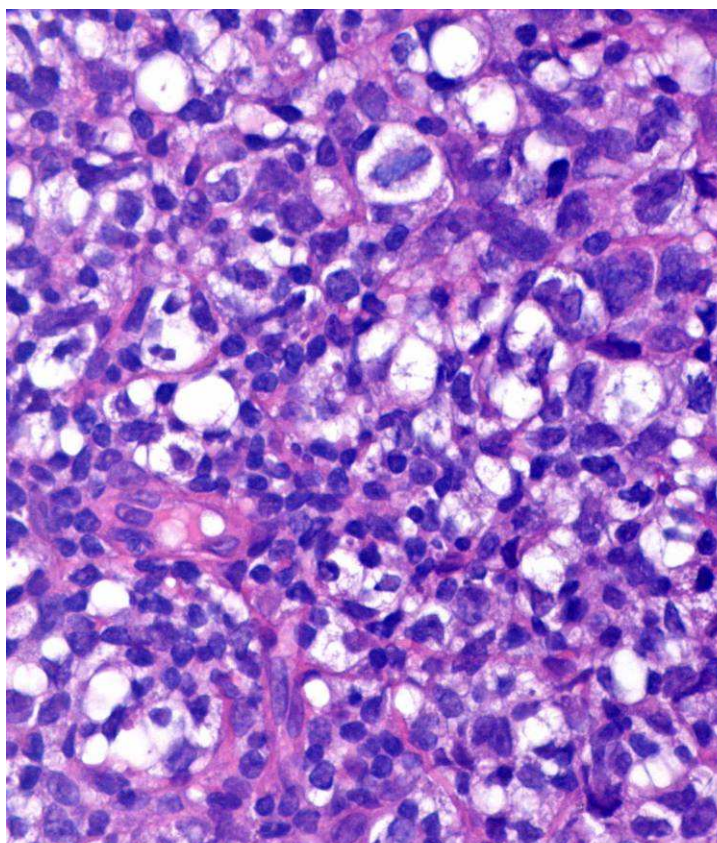
intet PCR produkt



PCR produkt



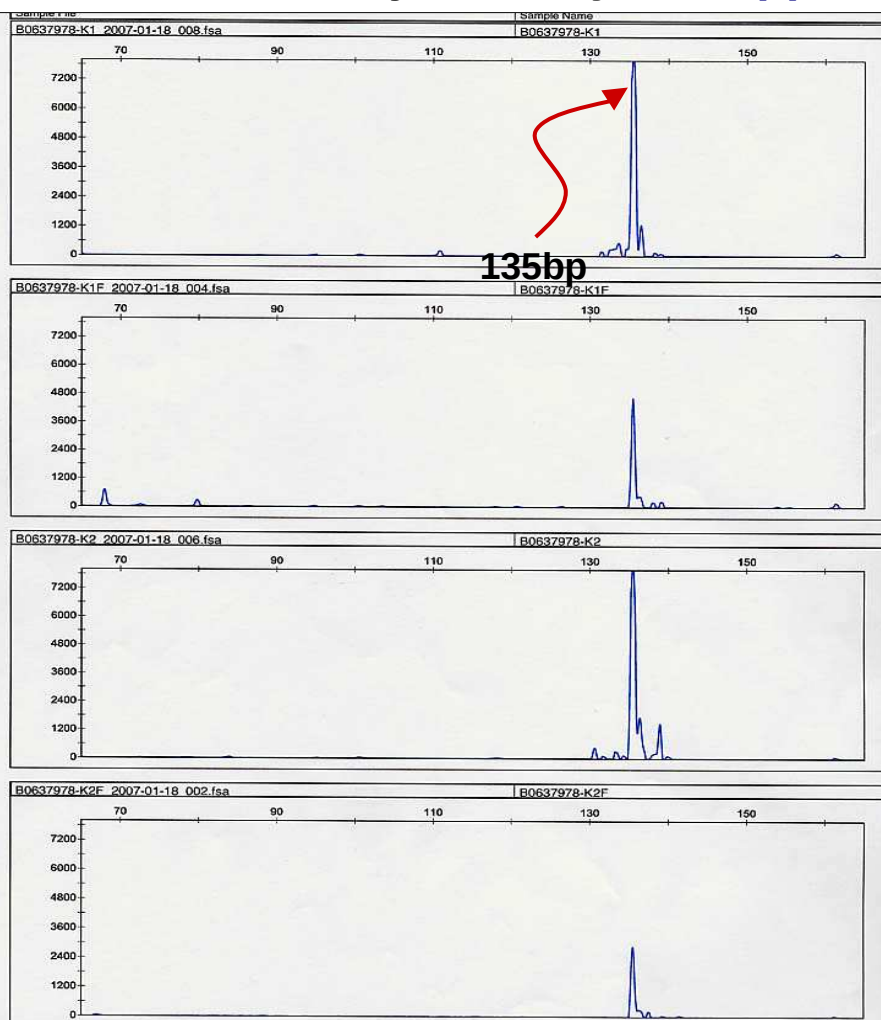
Kvinne 56 år. Innlagt pga. akutte magesmerter. CT viser forstørrete lymfeknuter i tarmkrøset. Nålebiopsi fra lymfeknute.



- B-cellelymfom med t(14;18) positiv.
- Diagnose: Follikulært lymfom

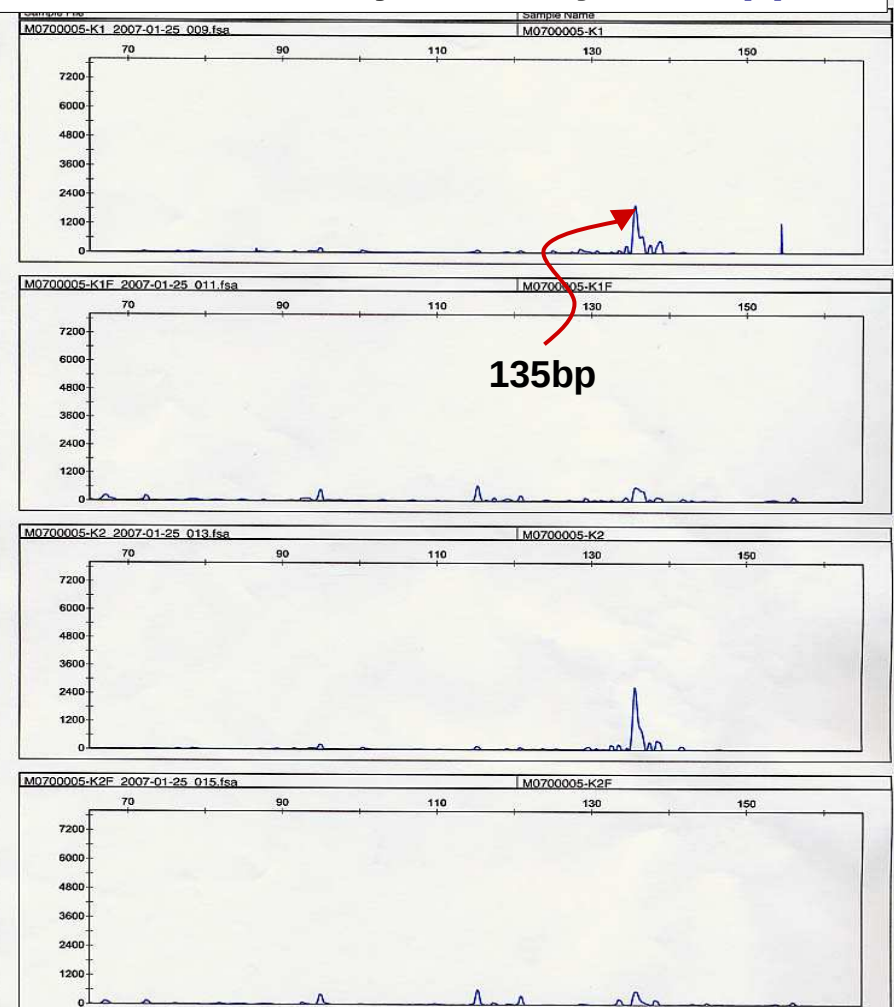
Videre oppfølging: Benmargsbiopsi. Follikulært lymfom i benmarg?

Klonalitetsanalyse lett kjede kappa



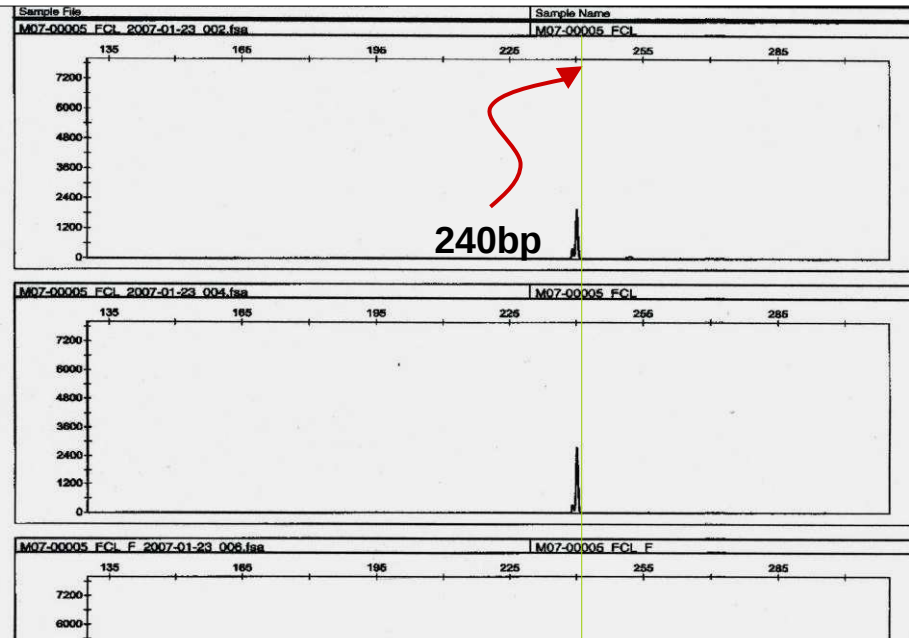
Lymfeknutebiopsi

Klonalitetsanalyse lett kjede kappa



Benmarg

Translokasjonsanalyse (PCR) FCL



- PCR viser samme klon i lymfeknute og benmarg
- PCR mhp. t(14;18) er positiv.
- Diagnose: Benmarg med "molekylær affeksjon" av follikulært lymfom

Benmarg

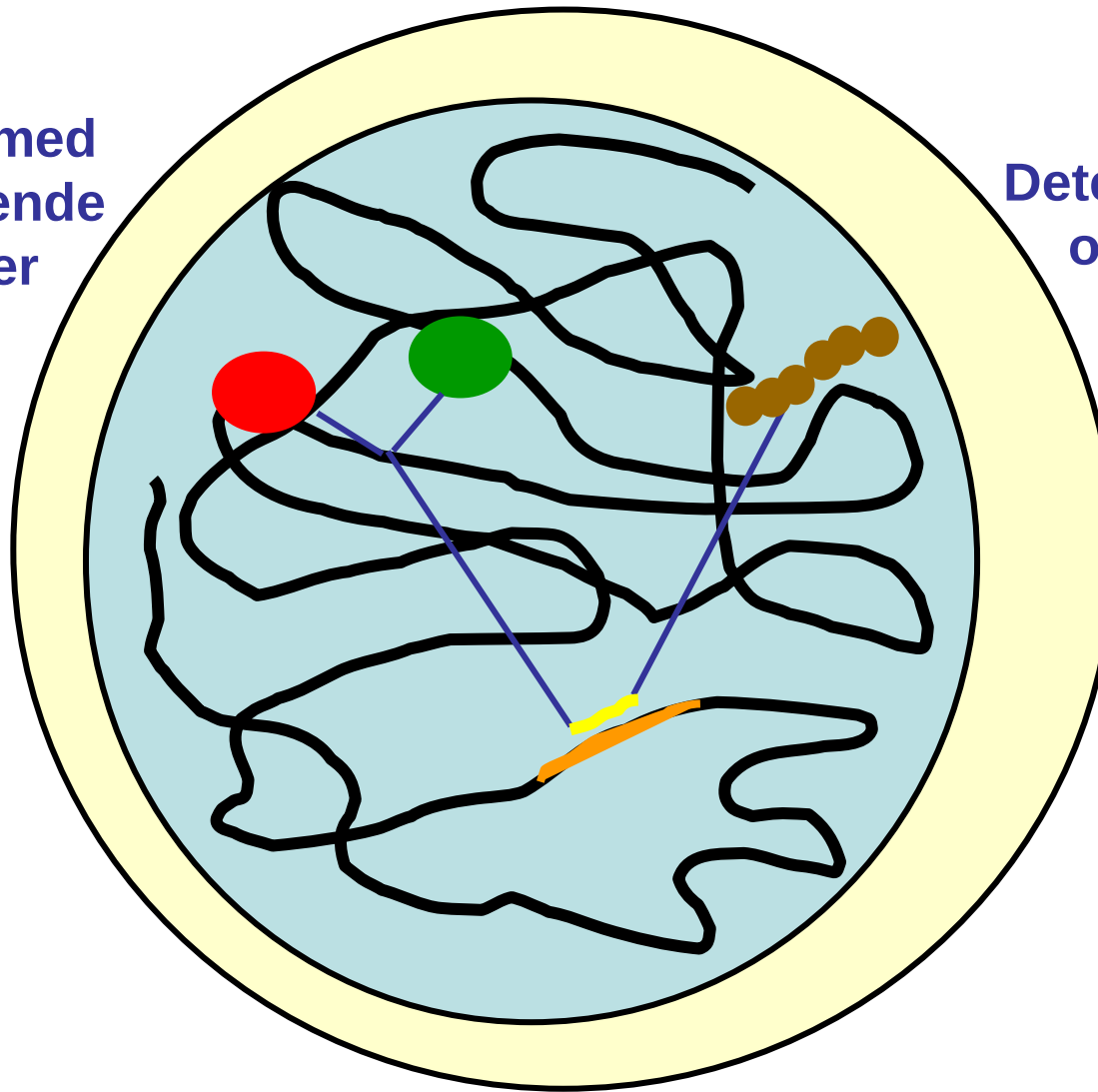
- PCR analyse mhp. translokasjon er ikke alltid positiv
- bruddstedene på kromosomene kan være litt forskjellige ved samme translokasjon
- vanskelig å lage PCR oppsett som fanger opp mange varianter



Løsning: In-situ hybridisering

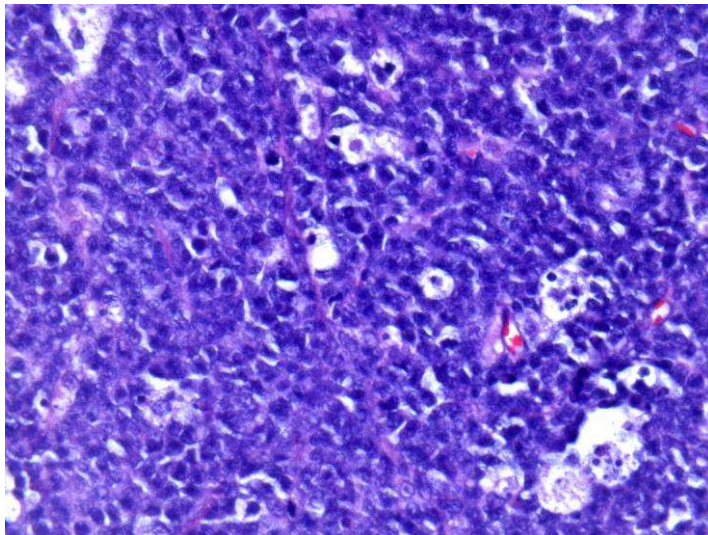
Deteksjon med
fluorescerende
molekyler
(FISH)

Deteksjon med enzym
og fargereaksjon
(SISH)

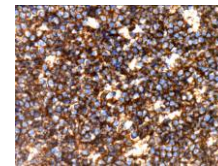


DNA probe

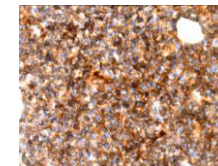
Mann 31 år. Innlegges med svær ascites, nattesvette, vekttap. CT viser store tumormasser i abdomen særlig i distale tynntarm.



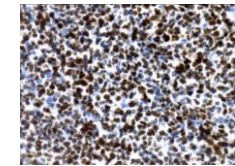
Histologi



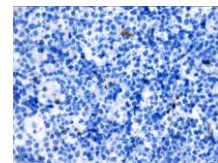
CD20+



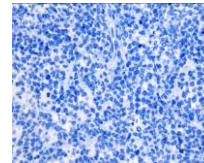
CD10+



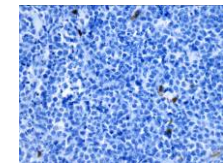
bcl6+



bcl2-



TdT-



CD3-

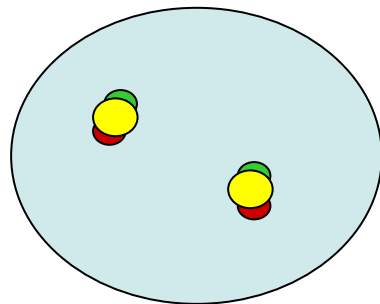
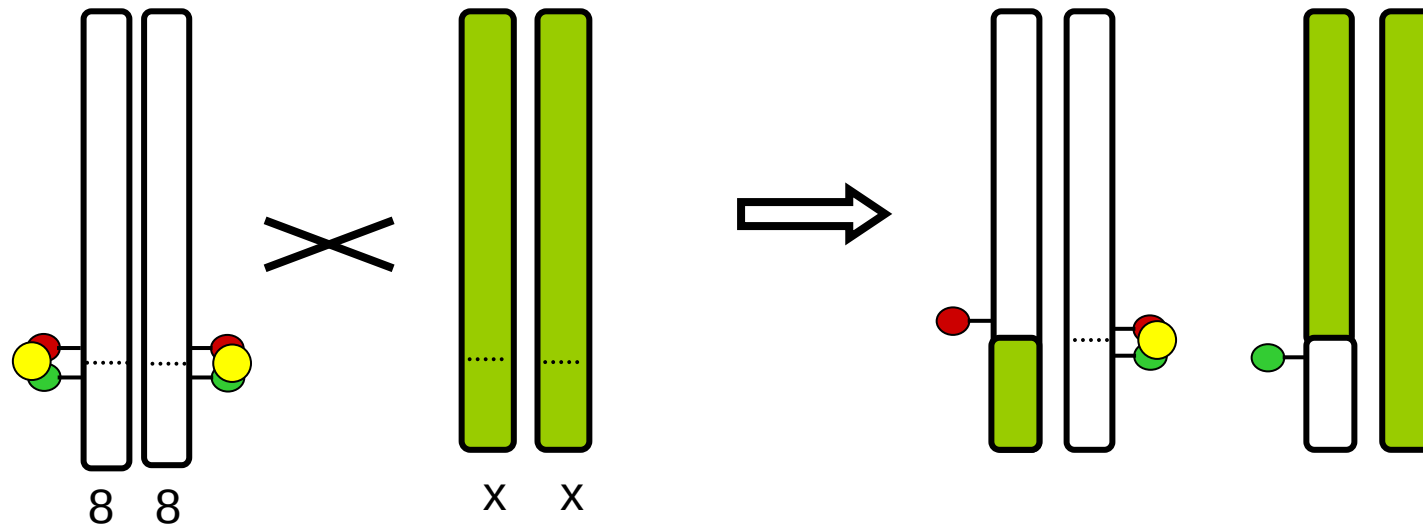
Immunhistokjemi



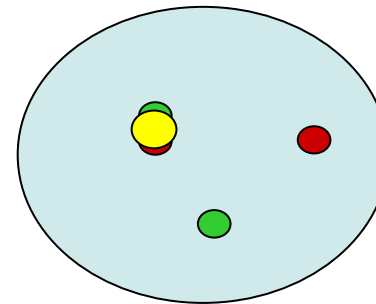
sannsynlig Burkitt's lymfom

Interfase FISH: Cellekjerener (ikke på kromosomer i mitose)

Eksempel med split DNA prober ved Burkitt's lymfom $t(8;x)$



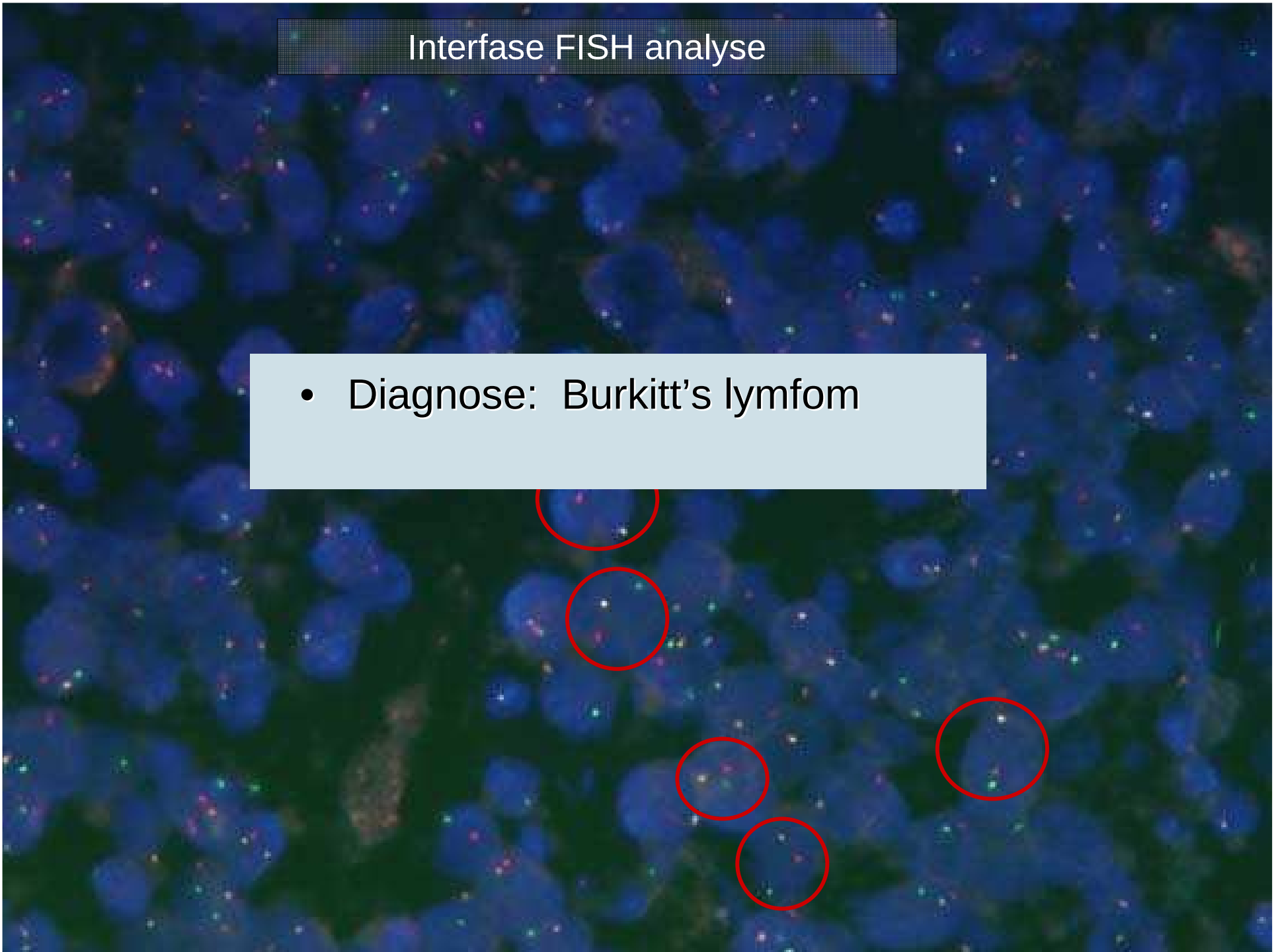
Normal celle



Burkitts lymfom

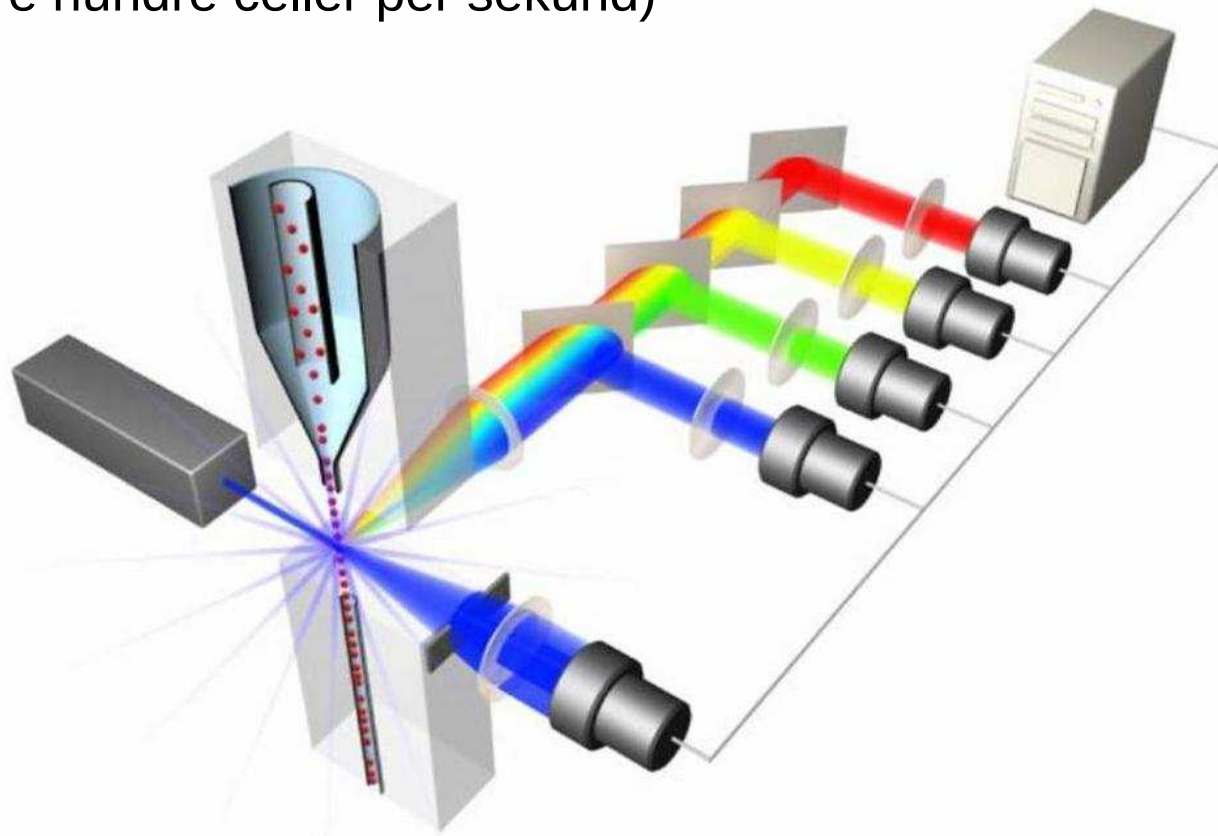
Interfase FISH analyse

- Diagnose: Burkitt's lymphoma



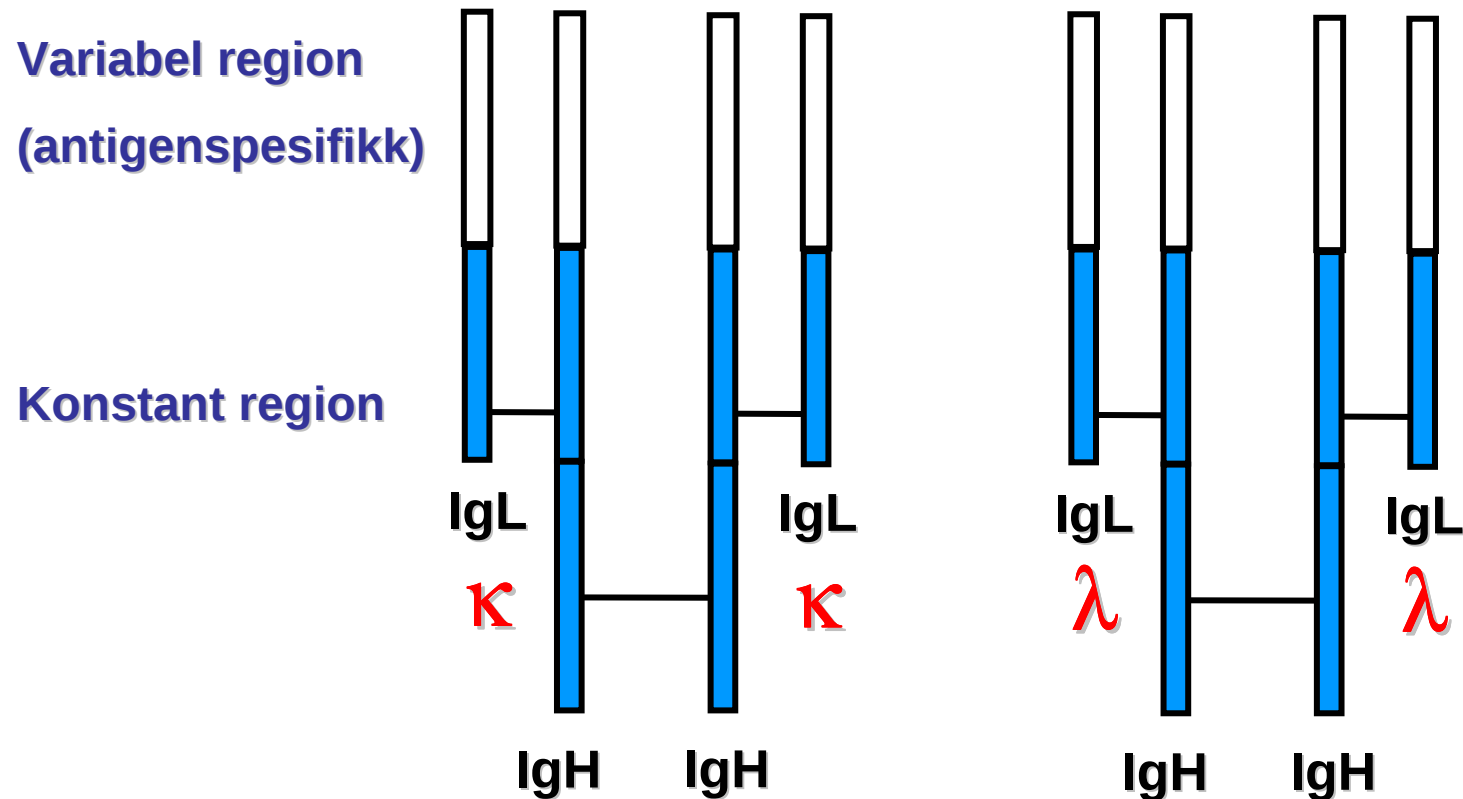
Flowcytometri

- celler i suspensjon analyseres i en væskestrøm der cellene passerer en laser
- lysegenskaper og signaler fra fluorescerende molekyler detekteres elektronisk
- analyserer flere parametre samtidig på en enkelt celle
- analyserer med stor hastighet og presisjon (flere hundre celler per sekund)

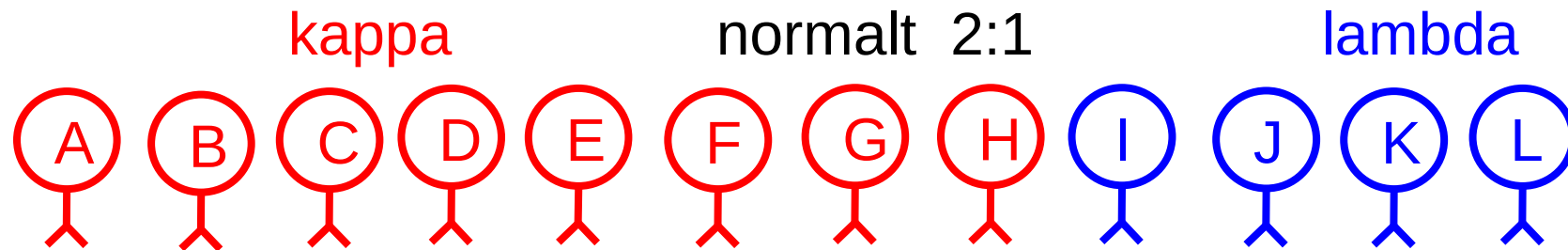


B-lymfocytter kan undersøkes med hensyn på klonalitet ved å analysere fordelingen mellom kappa og lambda lette kjeder

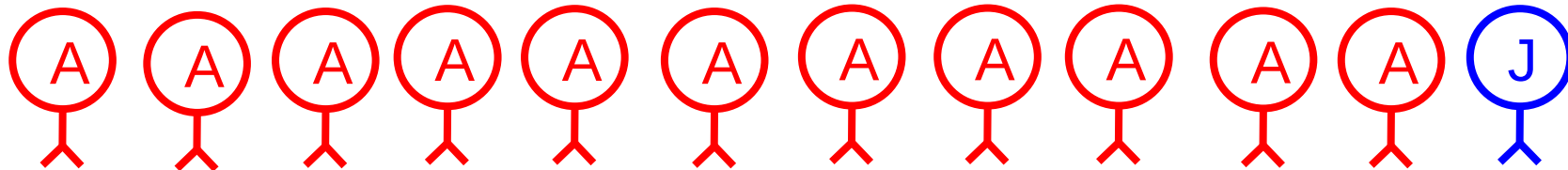
Hver enkelt B-celle har en unik (klonal) antigenreseptor
- immunglobulin molekylet



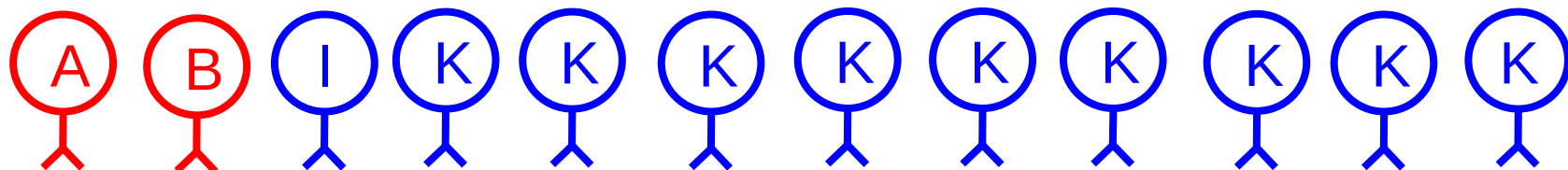
Ekspansjon av monoklonale B-celler (lymfom) vil føre til forandret fordeling av kappa og lambda lette kjeder på B-cellene



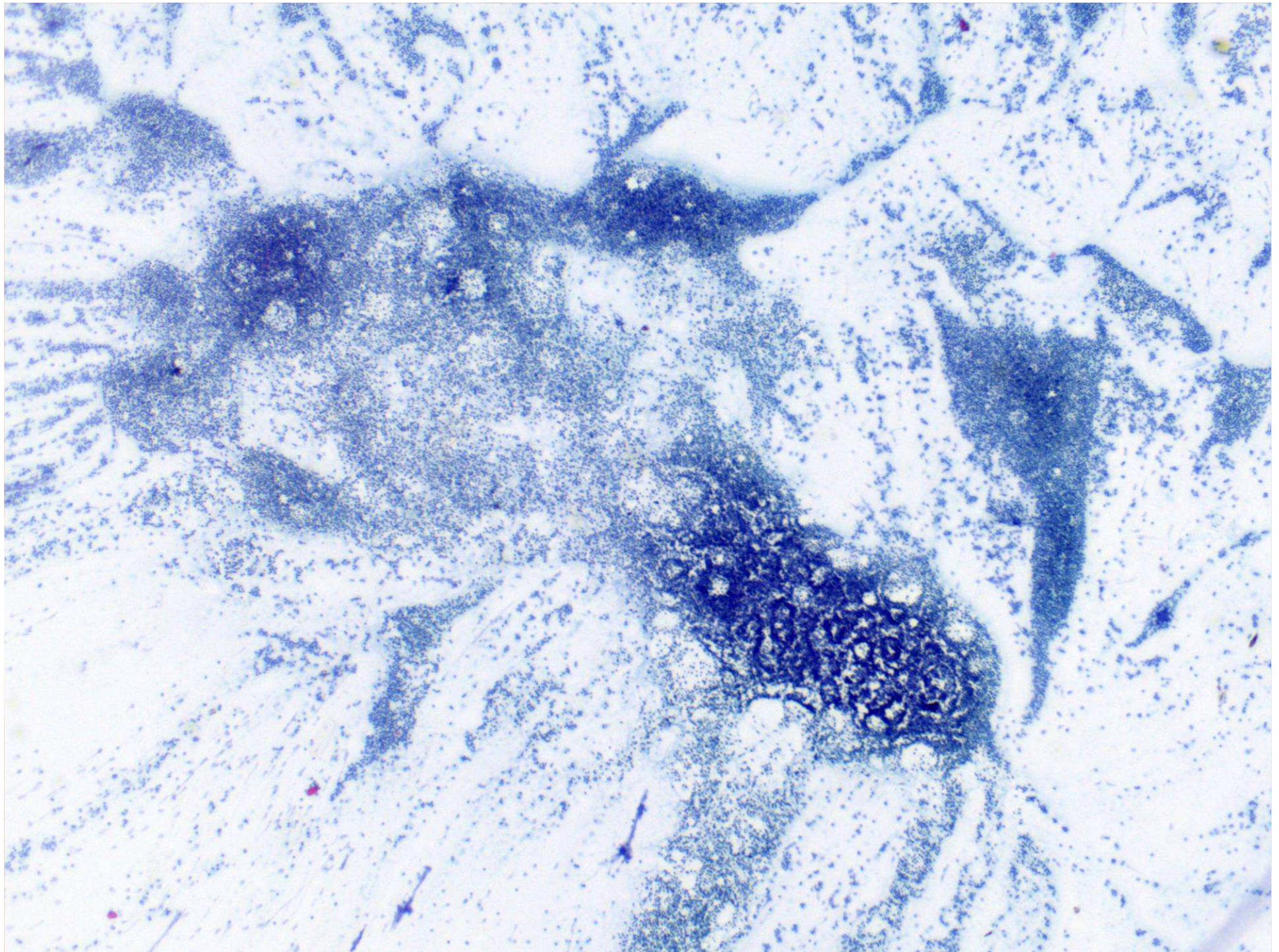
lymfom → kappa : lambda >4 : 1



lymfom → kappa : lambda <1 : 2

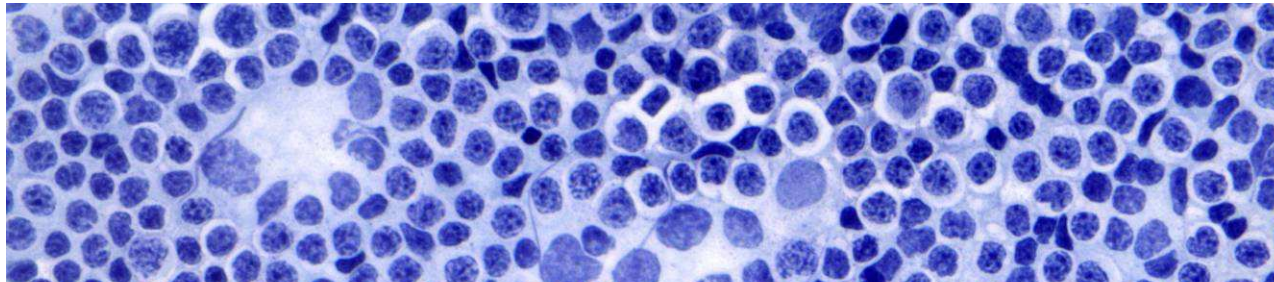






Kvinne 52 år. Uttalt lymfadenopati hals, thorax, abdomen.
Økende pleuravæske og redusert almentilstand.

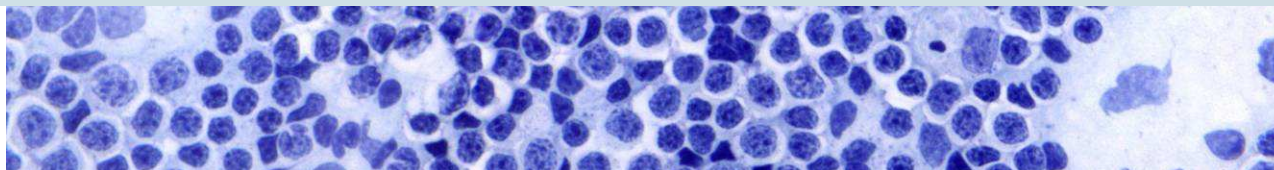
Lymfeknutebiopsi, formalin + saltvann.

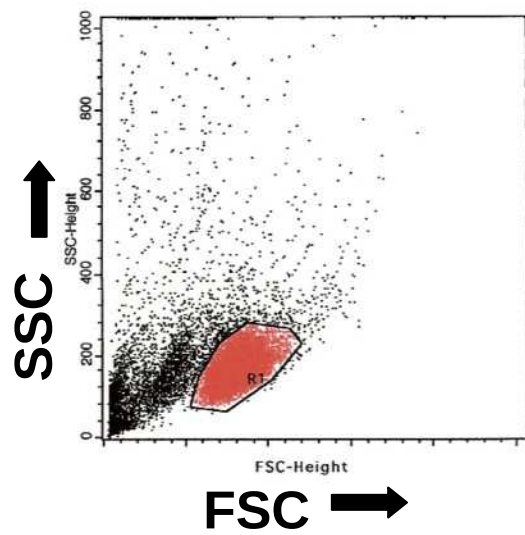


Cytomorfologisk vurdering:

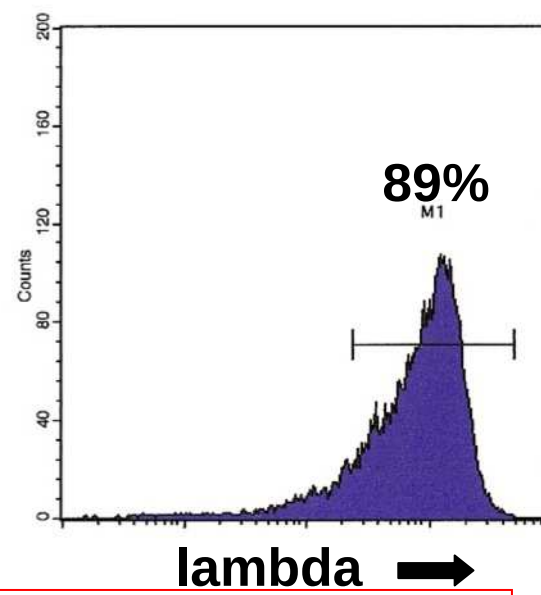
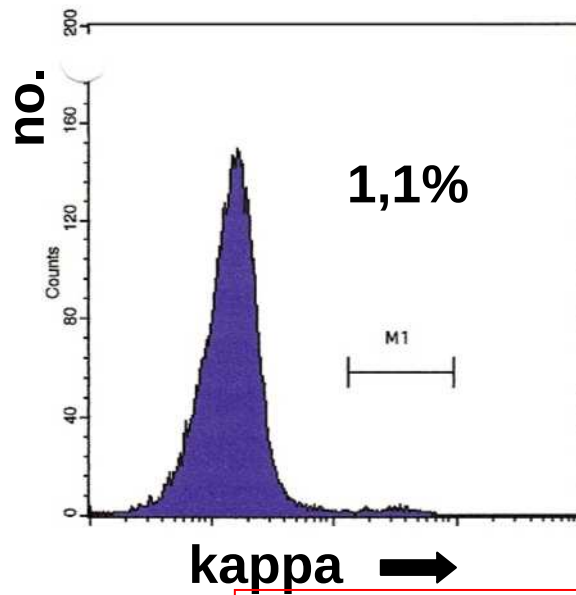
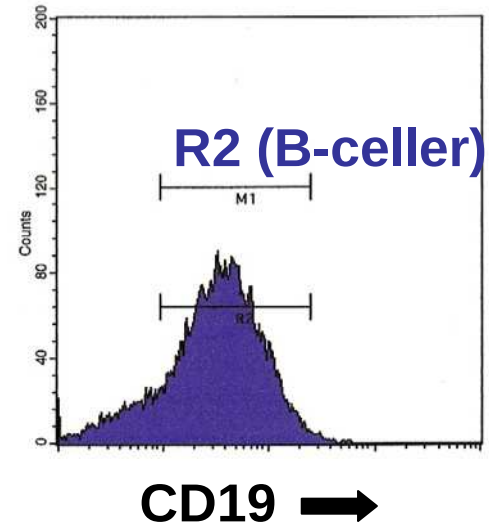
Lymfoid materiale. Lymfom, mest sannsynlig høygradig.

→ flowcytometri

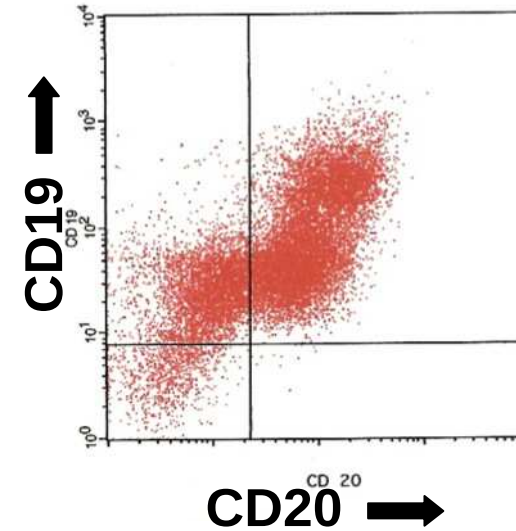
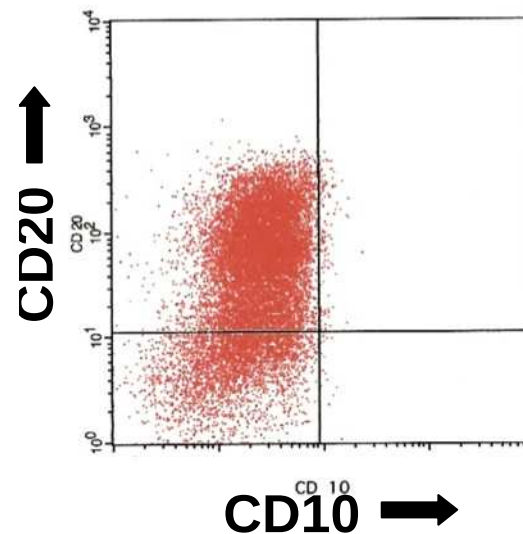
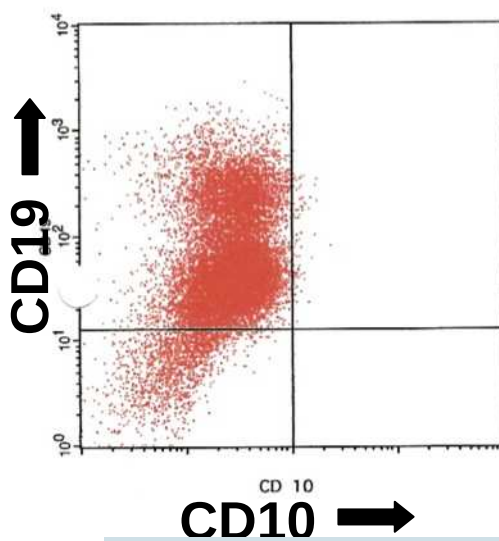
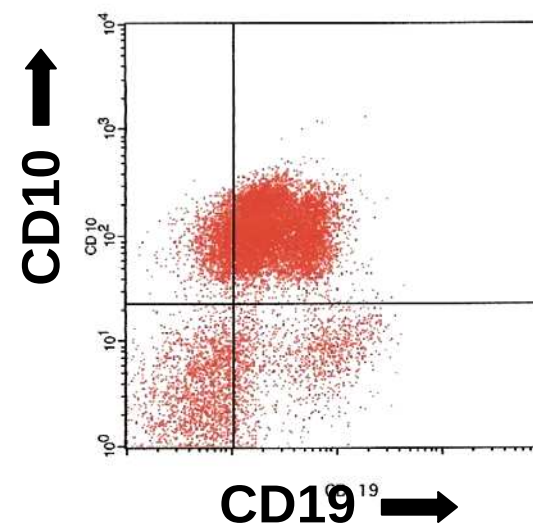
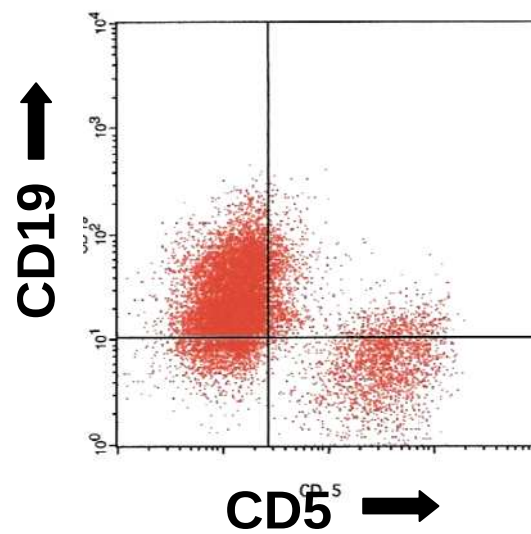
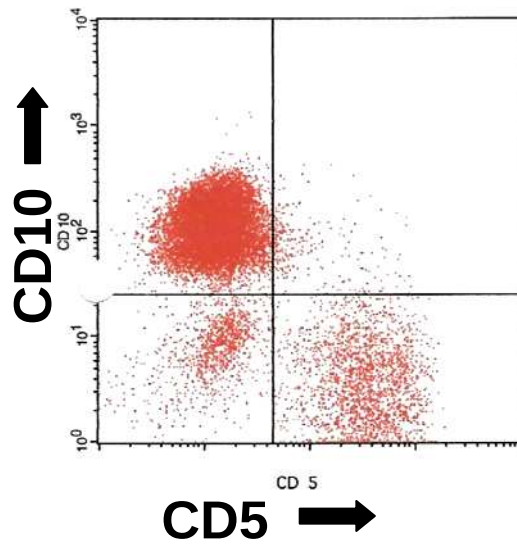




+

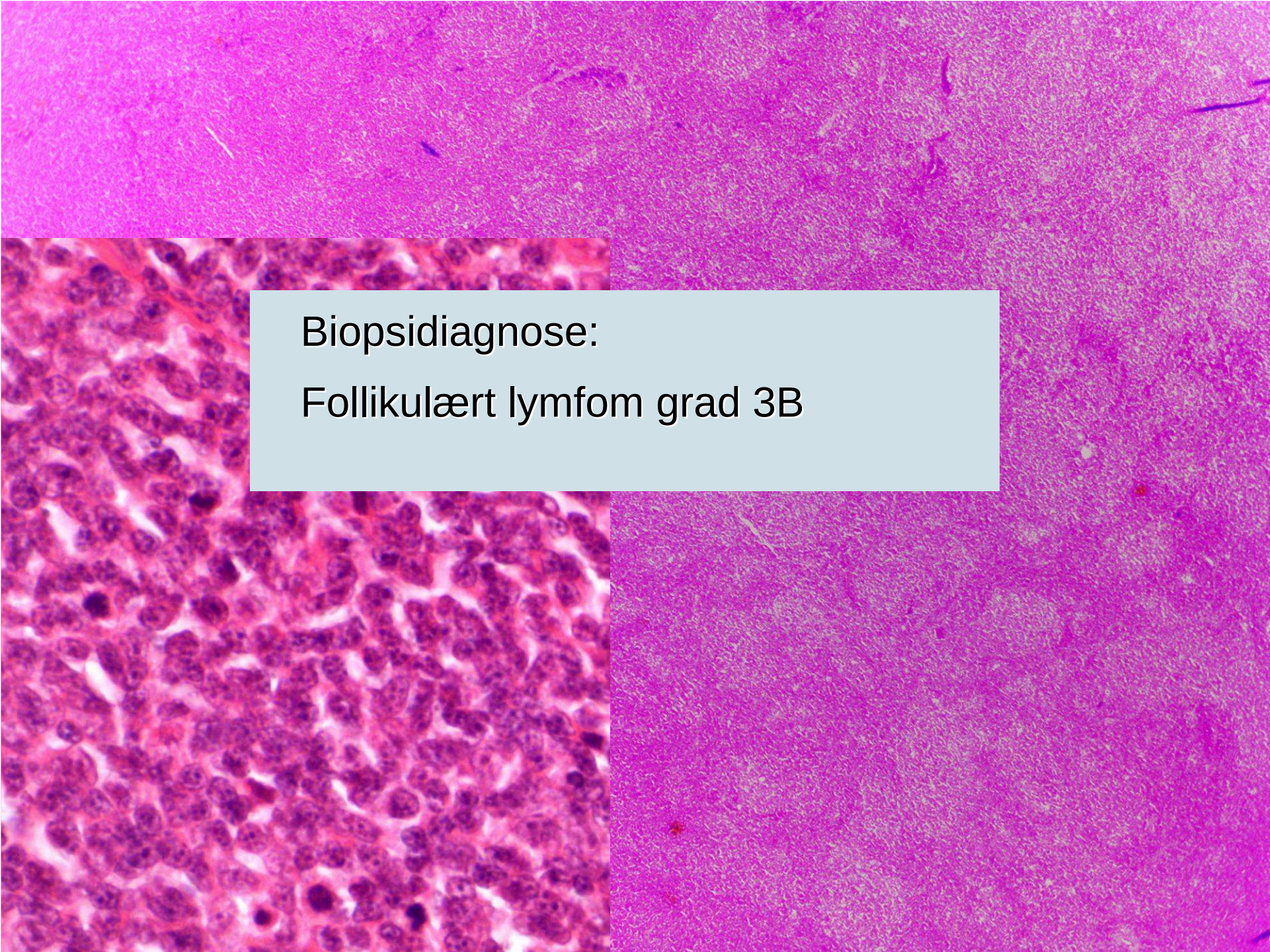


kappa : lambda = 1 : 80



Foreløpig diagnose (samme dag):

B-cellelymfom, sannsynlig follikulært, CD20-positivt



Biopsidiagnose:
Follikulært lymfom grad 3B

The image consists of two histological sections of lymphoid tissue stained with hematoxylin and eosin (H&E). The background image is a low-magnification view showing a diffuse infiltration of lymphoid cells, with some residual follicular architecture visible. Overlaid on the left side is a higher-magnification inset showing a dense population of large, atypical lymphoid cells. These cells have large, round to oval nuclei with prominent nucleoli and scant cytoplasm, characteristic of high-grade B-cell lymphoma. The text overlay in the center provides the diagnosis: 'Biopsidiagnose: Follikulært lymfom grad 3B'.

Utredning ved mistanke om lymfom

FNAC

Biopsi

Histologi

Immunhistokjemi

Molekylærgenetiske analyser

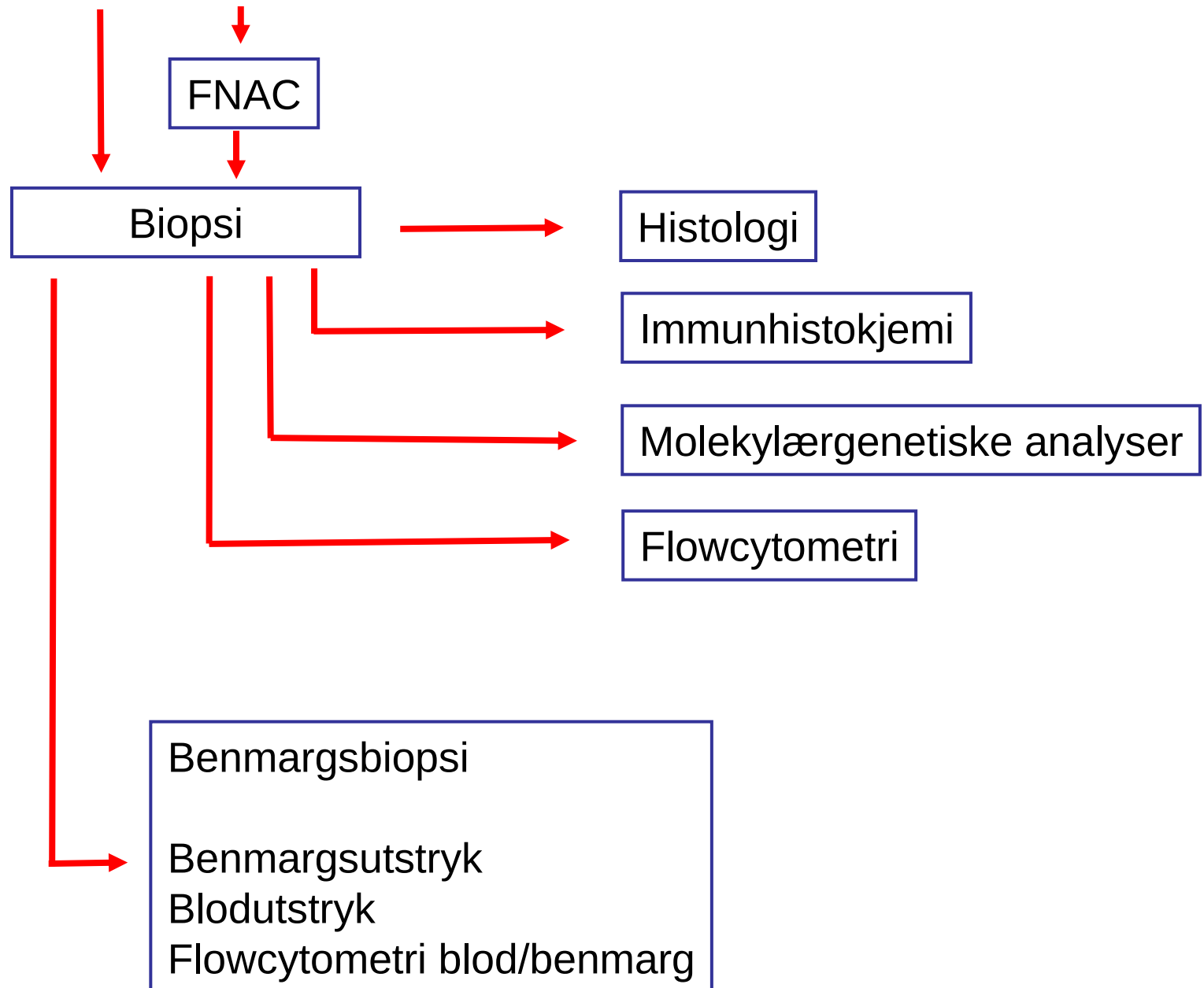
Flowcytometri

Benmargsbiopsi

Benmargsutstryk

Blodutstryk

Flowcytometri blod/benmarg



Stadieinndeling

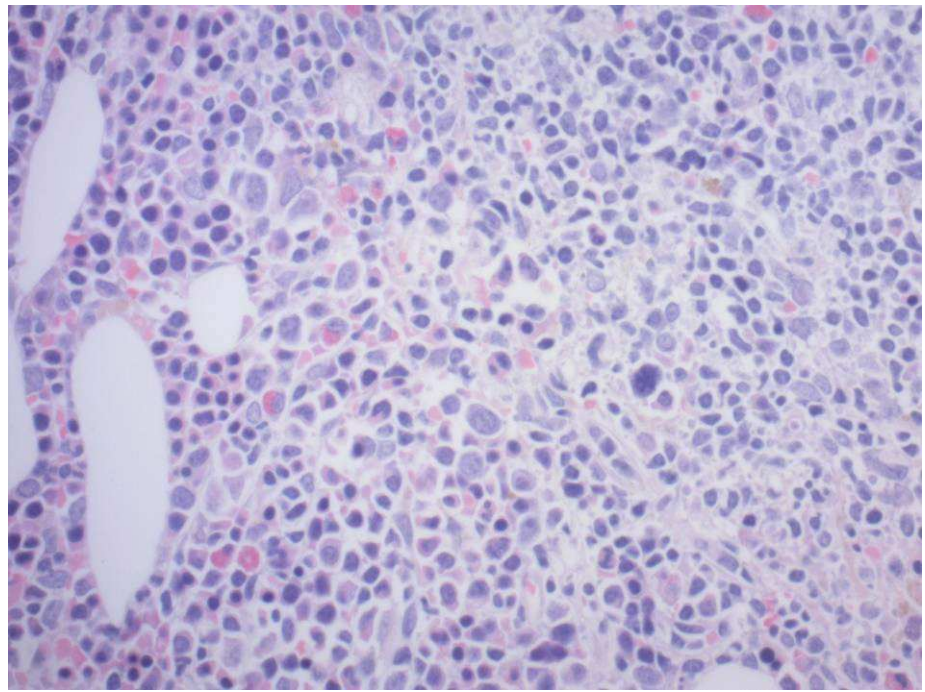
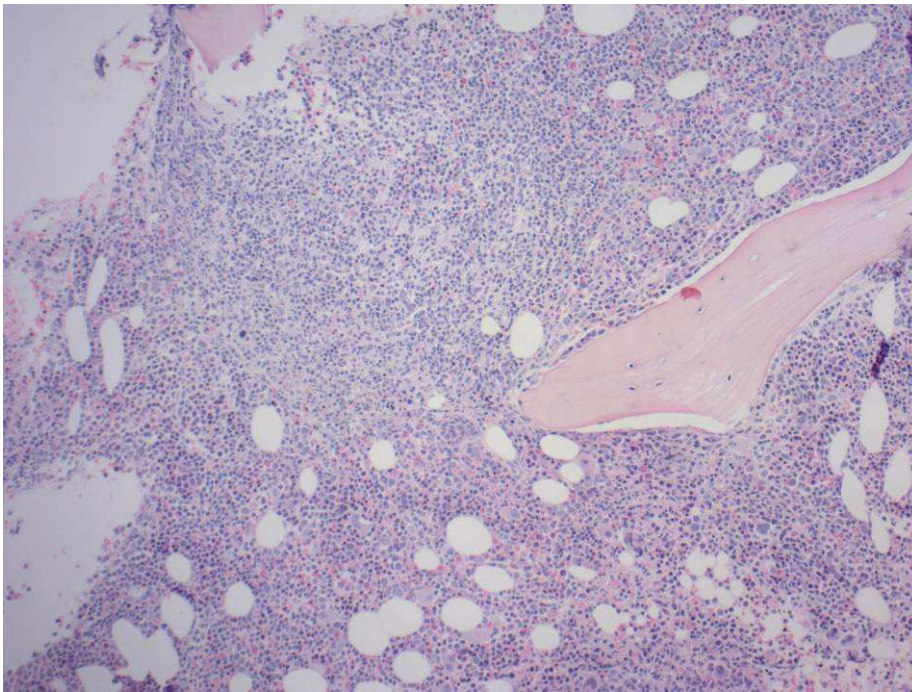
- * CT

- * PET-CT

 - evt. med målrettede biopsier

- * benmargsbiopsi

 - lymfom med benmargsaffeksjon er stadium IV



NHL B-cellelymfomer WHO klassifikasjonen av lymfom (2008)

Prekursor B-cellelymfomer

- B-lymfoblast leukemi/lymfom UNS
- B-lymfoblastlymfom med rekurrente genetiske avvik

Modne (perifere) B-cellelymfomer

- B-celle kronisk lymfatisk leukemi/lymfocytært lymfom
- B-celle prolymfocytiske leukemi
- Lymfoplasmocytisk lymfom
- Hårcelleleukemi
- Splenisk marginalsone BCL
- Uklassifiserbart splenisk BCL
- Plasmacelmyelom/plasmocytom
- Tungkjede sykdom
- Ekstranodalt marginalsone BCL av MALT-type
- Nodalt marginalsone BCL
- Follikulært lymfom
- Primært kutant follikulært lymfom
- Mantelcellelymfom
- Diffust storcellet BCL UNS
- T-celle/histiocyttrikt storcellet BCL
- Primært storcellet BCL i CNS
- Primært kutant storcellet BCL, legg type
- EBV positivt storcellet BCL hos eldre
- Storcellet BCL assosiert med kronisk inflammasjon
- Lymfomatoid granulomatose
- Mediastinalt (thymisk) storcellet BCL
- Intravaskulært storcellet BCL
- ALK-positivt storcellet BCL
- Plasmablastisk lymfom
- Storcellet BCL i HHV-8 assosiert
- Castlemans sykdom
- Primært effusjonslymfom
- Burkitts lymfom
- Uklassifiserbart BCL, intermediært DLBCL og BL
- Uklassifiserbart BCL, intermediært DLBCL og CHL

NHL T/NK-cellelymfomer

Prekursor T-cellelymfomer

- T-lymfoblast leukemi/lymfom
- Blastisk NK-cellelymfom

Modne (perifere) T- og NK-cellelymfomer

- T-celle prolymfocytiske leukemi
- Storgranulær T-lymfocytiske leukemi
- Kronisk lymfoproliferativ sykdom av NK celler
- Aggressiv NK-celleleukemi
- Pediatrik EBV positiv T-celle lymfoproliferativ sykdom
- Adult T-celleleukemi/lymfom
- Ekstranodalt NK/T-cellelymfom, nasal type
- Intestinalt T-cellelymfom (enteropatitype)
- Hepatosplenisk gamma-delta T-cellelymfom
- Subkutant pannikulitt-liknende T-cellelymfom
- Mykosis fungoides/Sezary syndrom
- Anaplastisk storcellet lymfom, primær kutan type
- Primært kutant perifer TCL, sjeldne subtyper
- Perifer T-cellelymfom UNS
- Angioimmunoblastisk T-cellelymfom
- Anaplastisk storcellet lymfom, ALK positiv
- Anaplastisk storcellet lymfom, ALK negativ

Hodgkin lymfom

Nodulært lymfocyttrikt HL

Klassisk HL

- Nodulær sklerose
- Blandet cellularitet
- Lymfocyttrikt
- Lymfocytfattig